

INDOLE DERIVATIVE**Publication number:** JP4244061**Publication date:** 1992-09-01**Inventor:** OKADA TATSU; SAWADA KOZO; KAYAKIRI NATSUKO; SAITO YUKI; TANAKA HIROKAZU; HASHIMOTO SHINJI**Applicant:** FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO**Classification:**

- International: A61K31/40; A61K31/403; A61K31/404; A61K31/55; A61P13/02; A61P15/00; A61P17/00; A61P43/00; C07D209/04; C07D209/12; C07D209/14; C07D209/18; C07D209/30; C07D403/10; C07D405/06; C07D413/10; C07D417/10; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/55; A61P13/00; A61P15/00; A61P17/00; A61P43/00; C07D209/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D413/00; C07D417/00; (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/55; C07D209/12; C07D209/14; C07D403/10; C07D405/06

- European: C07D209/12; C07D209/14; C07D209/18; C07D403/10; C07D413/10; C07D417/10

Application number: JP19910229864 19910521**Priority number(s):** GB19900011335 19900521**Also published as:**

- EP0458207 (A2)
- IE911641 (A1)
- HU211637 (A9)
- FI912375 (A)
- EP0458207 (A3)
- CA2042905 (A1)
- EP0458207 (B1)
- RU2045518 (C1)
- PT97717 (B)
- CN1030701C (C)
- AU645560B (B2)

less <<

[Report a data error here](#)**Abstract of JP4244061**

PURPOSE: To provide a new indole derivative useful for the treatment and prevention of testosterone-alpha-reductase-relating diseases such as alopecia and prostatism. CONSTITUTION: The compound of formula I [R<1> is carboxy or protected carboxy; R<2> is H, lower alkyl or halogen; R<3> is aryl, ar(lower)alkyl, etc.; A is lower alkylene or lower alkenylene for oxo-substitution; Q is carbonyl or lower alkylene; X is group of formula II (R<4> is H or lower alkyl; R<5> is H, lower alkyl, etc.); Y is lower alkylene; Z is lower alkylene, -O-, etc.], e.g. 4-[3-[3-[bis(4-isobutylphenyl)methylamino]-benzoyl]indol-1-yl]butyric acid. The compound can be produced by reacting a compound of formula III [Z' is O or group of formula IV (R<6>a is H, lower alkyl, etc.)] with a compound of formula W<1>-R<3>a (R<3>a is ar(lower)alkyl, etc.; W' is acid residue) in a solvent (e.g. methanol) in the presence of a base (e.g. NaOH).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-244061

(43)公開日 平成4年(1992)9月1日

(51) Int.Cl. ^b C 07 D 209/14 A 61 K 31/40 31/55	識別記号 ACV AED AEJ ADA	府内整理番号 7329-4C 7475-4C 7252-4C	F I	技術表示箇所
---	----------------------------------	---	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数7(全47頁) 最終頁に続く

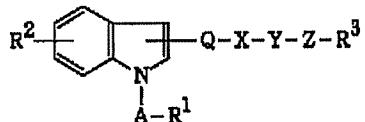
(21)出願番号 (22)出願日 (31)優先権主張番号 (32)優先日 (33)優先権主張国	特願平3-229864 平成3年(1991)5月21日 9011335.8 1990年5月21日 イギリス(G B)	(71)出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 (72)発明者 岡田 達 つくば市並木4-13-1 (72)発明者 澤田 弘造 つくば市吾妻1-602-301 (72)発明者 茅切 奈津子 つくば市梅園2-5-4-506 (72)発明者 斎藤 由紀 つくば市竹園2-11-6-206 (74)代理人 弁理士 関 英男
---	--	---

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インドール誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 式:



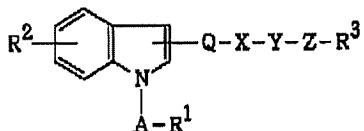
〔式中、A-R¹は-(CH₂)₃COOHなどであり、QはCOなどであり、Xはフェニレン又はフリレンであり、Yは低級アルキレンであり、Zは低級アルキレン、O又はNR⁴であり、R³は置換フェニル等である〕で示される化合物およびその塩、その製造法、ならびにそれを有効成分とするテストステロン5α-レダクターゼ阻害剤。

【効果】 本発明のインドール誘導体はヒトまたは動物における脱毛症、痘瘡、前立腺症などのテストステロン5α-レダクターゼ介在性疾患の治療または予防に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式:



2

* [式中、R¹はカルボキシまたは保護されたカルボキシを、R²は水素、低級アルキルまたはハロゲンを、R³はそれぞれ適当な置換基を有していてもよいアリ]

*

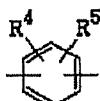
ーールまたはアル(低級)アルキルまたは式-(CO)_n-N○ (式中、

-N○は窒素原子を含む複素環基を、nは0または1を示す)で表わされる

基を、Aはオキソで置換されていてもよい低級アルキレ

ンまたは低級アルケニレ

ンを、Qはカルボニルまたは低級アルキレンを、Xは



または



(式中、R⁴は水素または低級アルキルを、R⁵は水素、低級ア

ルキルまたはY-Z-R³を示す。)を、Yは結合また

は低級アルキレンを、Z

は低級アルキレン、-O-または-N- (式中、R⁶は水素、低級アルキル、適

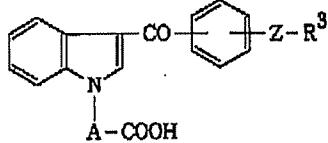
当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルまたはアミノ保護基を示す。]で表わされる化合物およびその塩。

【請求項2】 R¹がカルボキシまたはエステル化されたカルボキシを、R³が低級アルキルで置換されていてもよいアリール; 低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシおよびアミド化されたカルボキシから選ばれる置換基1または2個以上で置換されていてもよいアル(低級)アルキル; 5ないし6員の脂肪族複素单環カルボニルまたは不飽和複合素環基を、R⁶が水素、低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアル(低級)アルキルまたはアシリルを示す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R¹がカルボキシ、低級アルコキカルボニルまたはモノまたはジまたはトリフェニル(低級)アルコキシカルボニルを、R³が低級アルキルで置換されたフェニル、低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、モノーまたはジーまたはトリフェニル(低級)アルコキシカルボニル、モノまたはジ(低級)アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイルおよび低級アルキルフェニルカルバモイルから選ばれる置換基1ないし2個で置換されていてもよいモノまたはジフェニル(低級)アルキルを、

※個で置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル(低級)アルキル、ピペリジルカルボニル、フェニルカサジニル、フェノチアジニルまたは10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビニルを、R⁶が水素、低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル(低級)アルキルまたは低級アルコキカルボニルを示す請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 式



[式中、R³は低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、フェニル(低級)アルコキカルボニル、モノまたはジ(低級)アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイルおよび低級アルキルフェニルカルバモイルから選ばれる置換基1ないし2個で置換されていてもよいモノまたはジフェニル(低級)アルキルを、

Aは低級アルキレンを、Zは低級アルキレン、-O-または-N- (式中、R⁶

は水素、低級アルキルまたはフェニル(低級)アルキルを示す)で表わされる請求項3に記載の化合物。

50

【請求項5】 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチ

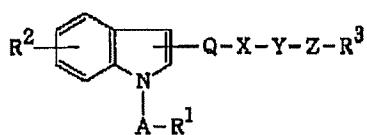
3

ルフェニル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸、4-[3-[4-[ビス(4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸、4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸および4-[3-[3-[2,2-ビス(4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸からなる群より選ばれる請求項4に記載の化合物。

*

4

*【請求項6】 式



[式中、R¹はカルボキシまたは保護されたカルボキシを、R²は水素、低級アルキルまたはハロゲンを、R³はそれぞれ適当な置換基を有してもよいアリ

ーRまたはアル(低級)アルキルまたは式 $-(CO)_n-N$ (式中、

$-N$ は窒素原子を含む複素環基を、nは0または1を示す)で表わされる

基を、Aはオキソで置換されていてもよい低級アルキレ

ンまたは低級アルケニレ

ンを、Qはカルボニルまたは低級アルキレンを、Xは

または

(式中、R⁴は水素または低級アルキルを、R⁵は水素、低級ア

ルキルまたはY-Z-R³を示す。)を、Yは結合また

は低級アルキレンを、Z

R⁵

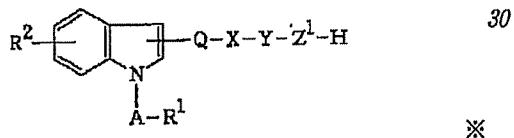
は低級アルキレン、-O-または-N- (式中、R⁶は水素、低級アルキル、適

当な置換基を有してもよいアル(低級)アルキルまたはアミノ保護基を示す。]で表わされる化合物または

※[式中、R¹、R²、A、Q、X、Yはそれぞれ上記定義の通りであり、Z¹

その塩の製造法であって、

(1) 式



※

R⁶

は-O-または-N- (式中、R⁶は水素、低級アルキルまたはアミノ保護基

を示す)を示す]で表わされる化合物またはその塩を式

$W^1-R_a^3$

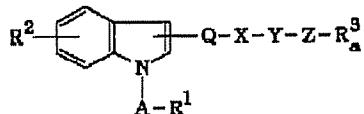
[式中、R³_aは適当な置換基を有してもよいアル(低級)アルキルまたは

$-(CO)_n-N$ (式中、-N

およびR³はそれぞれ上記定義の通りで

ある)で表わされる基を、W¹は酸残基を示す]で表わ

される化合物またはその塩と反応させて、式

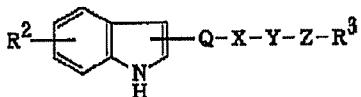


(式中、R¹、R²、R³_a、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りで

5

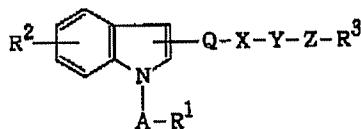
ある) で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(2) 式



(式中、R²、R³、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を式W²-A-R¹

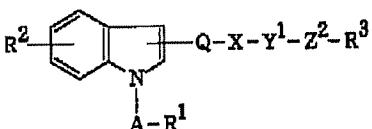
(式中、R¹、Aはそれぞれ上記定義の通りであり、W²は酸残基を示す)で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



*

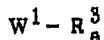
〔式中、 R^3 は上記定義の通りであり、 Z^2 は $-O-$ または $-N-$ (式中、

R^6 は上記定義の通りである) を示す] で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



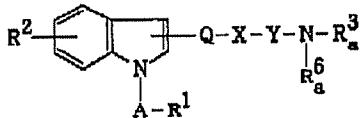
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 X 、 Y^1 、 Z^2 は※
 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、

) で表わされる化合物またはその塩を式

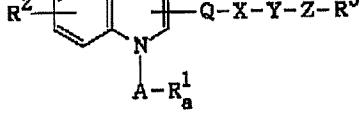


(式中、 R_a^3 、 w^1 はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物主

たはその塩と反応させて、式



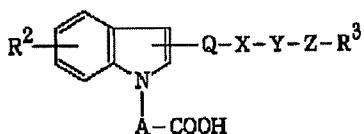
(式中、 R^1 、 R^2 、 R_a^3 、 R_a^6 、A、Q、X、Yはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、 40 (式中、 R^2 、 R^3 、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りであり、
 (5) 式



R_1^1 は保護されたカルボキシを示す)で表わされる化合物またはその塩をカル

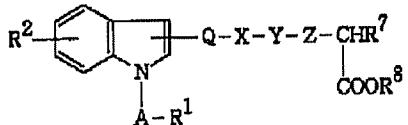
ボキシ保護基脱離反応に付して、式

7



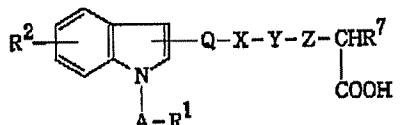
(式中、R²、R³、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(6) 式



10

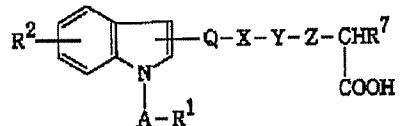
(式中、R¹、R²、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りであり、R⁷は適当な置換基を有していてもよいアリールを、R⁸はカルボキシ保護基を示す)で表わされる化合物またはその塩をカルボキシ保護基脱離反応に付して、式



20

(式中、R¹、R²、R⁷、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

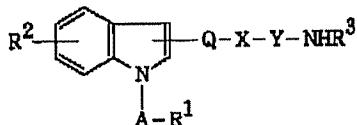
(7) 式



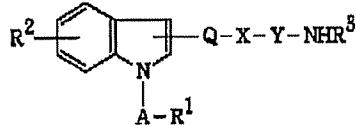
*

(式中、R⁶はアミノ保護基を示す)で表わされる化合物またはその塩をアミノ保護

基脱離反応に付して、式



※ (9) 式



(式中、R¹、R²、R³、A、Q、X、Yはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

$W^4 - R_c^6$

(式中、R⁶は低級アルキル、適当な置換基を有していてもよいアル(低級)

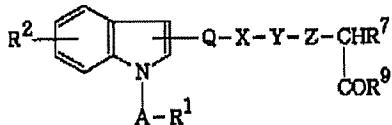
アルキルまたはアミノ保護基を、W⁴は酸残基を示す)

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

* (式中、R¹、R²、R⁷、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩を式

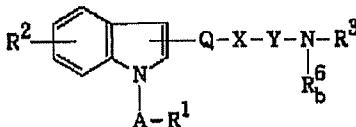
H - R⁹

(式中、R⁹は適当な置換基を有していてもよいアミノを示す)で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩と反応させて、式



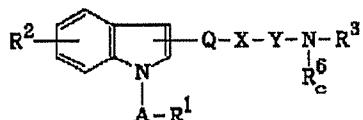
(式中、R¹、R²、R⁷、R⁹、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(8) 式



(式中、R¹、R²、R³、A、Q、X、Yはそれぞれ上記定義の通りであり

9

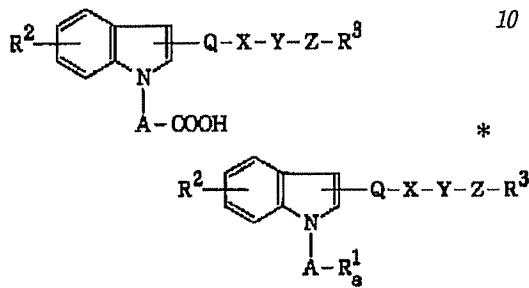


10

(式中、R¹、R²、R³、R_c⁶、A、Q、X、Yはそれぞれ上記定義の通り

である)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(10) 式



(式中、R_a¹、R²、R³、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りで

ある)で表わされる化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記の製造法。

【請求項7】 請求項1に記載の化合物またはその塩を有効成分とするテストステロン5α-レダクターゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明はインドール誘導体およびその塩に関する。より詳しくは、テストステロン5α-レダクターゼ阻害作用などの薬理活性を持つ新規インドール誘導体およびその塩、それらの製造法、ならびにそれらを有効成分とするテストステロン5α-レダクターゼ阻害剤に関するものである。

【0002】

【発明の目的】 従って、本発明の一つの目的はテストステロン5α-レダクターゼ阻害剤として有用な新規インドール誘導体およびその塩を提供することである。本発明の他の一目的は前記インドール誘導体またはその塩の製造法を提供することである。本発明のさらなる一目的

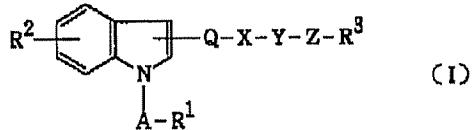
* (式中、R²、R³、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩

10 をカルボキシ保護基導入反応に付して、式

※は前記インドール誘導体またはその塩を有効成分として含有するテストステロン5α-レダクターゼ阻害剤を提供することである。本発明のさらに他の一目的は、前記インドール誘導体またはその塩の、ヒトまたは動物における脱毛症、痤瘡、前立腺症などのテストステロン5α-レダクターゼ介在性疾患の治療または予防に有用なテストステロン5α-レダクターゼ阻害剤などの医薬としての用途を提供することである。

【0003】

【発明の構成】 本発明のインドール誘導体は新規であつて、式(I)によって表わすことができる:



(式中、R¹はカルボキシまたは保護されたカルボキシを、R²は水素、低級アルキルまたはハロゲンを、R³はそれぞれ適当な置換基を有していてもよいアリ

ーールまたはアル(低級)アルキルまたは式-(CO)_n-N○ (式中、

-N○は窒素原子を含む複素環基を、nは0または1を示す)で表わされる

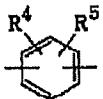
基を、Aはオキソで置換されていてもよい低級アルキレ

ンまたは低級アルケニレ

11

12

ンを、Qはカルボニルまたは低級アルキレンを、Xは



または



(式中、R⁴は水素または低級アルキルを、R⁵は水素、低級ア

ルキルまたはY-Z-R³を示す。)を、Yは結合また



は低級アルキレンを、Z

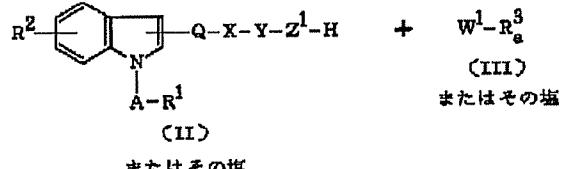
は低級アルキレン、-O-または-N-(式中、R⁶は水素、低級アルキル、適

当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルまたはアミノ保護基を示す。)

【0004】

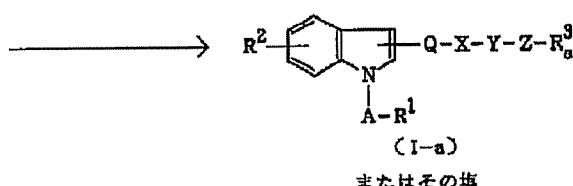
本発明によれば、目的化合物(I)およびその塩は下記の諸方法によって製造で
きる。

プロセス1



(III)

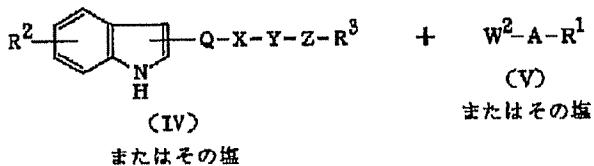
またはその塩



またはその塩

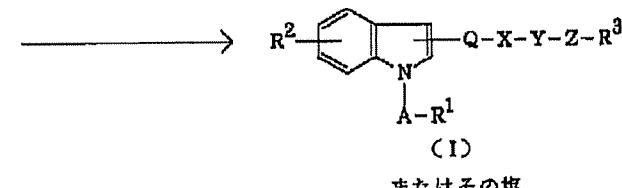
【0005】

プロセス2



(V)

またはその塩

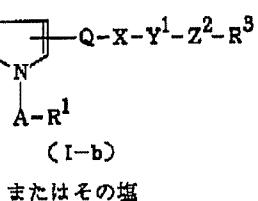
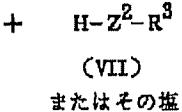
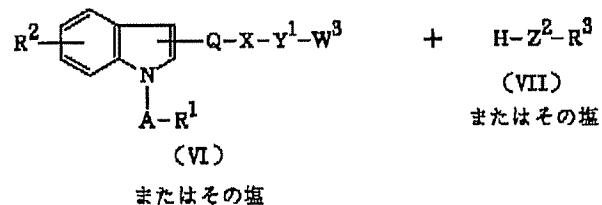


またはその塩

【0006】

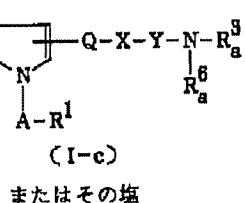
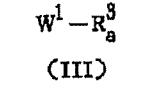
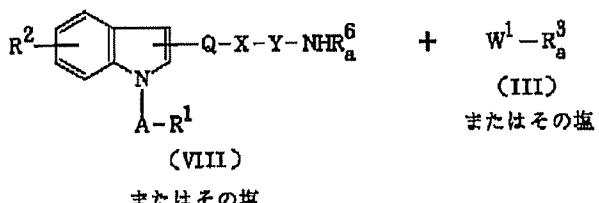
13
プロセス 3

14



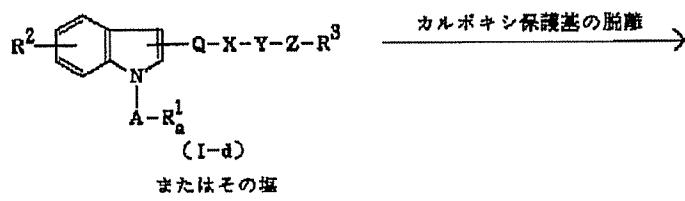
【0007】

プロセス 4

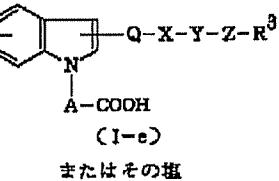


【0008】

プロセス 5



カルボキシ保護基の脱離

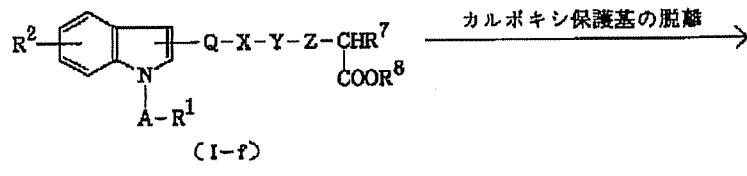


【0009】

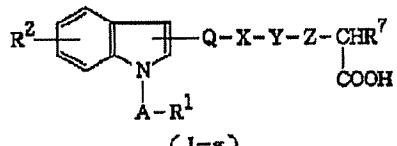
50

15

プロセス 6



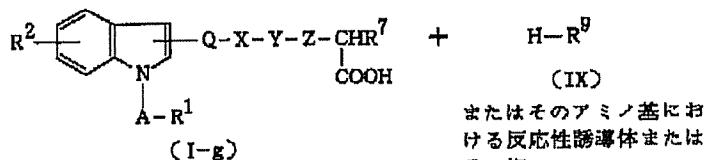
またはその塩



またはその旗

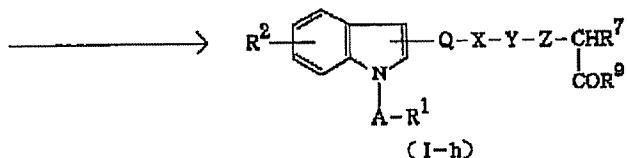
[0010]

プロセス7



またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩

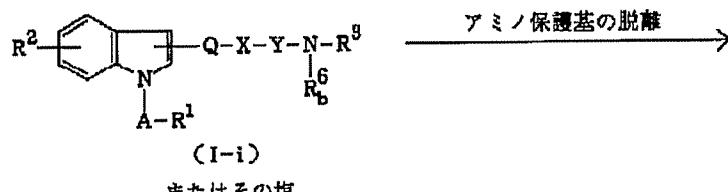
またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩



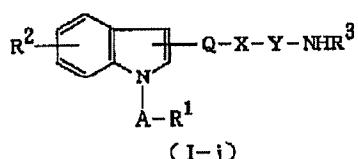
またはその場

(0011)

プロセス8



またはその塙

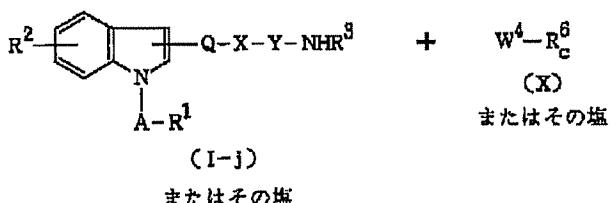


またはその他の

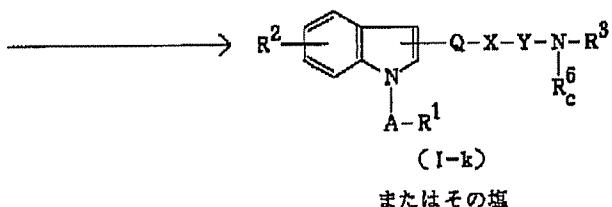
[0012]

17

プロセス9

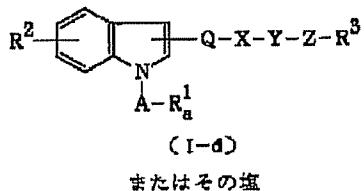
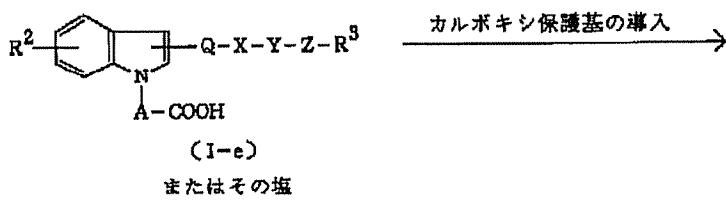


18

 (X)
 またはその塩
 

【0013】

プロセス10



【0014】上記各式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りであり、 R_a^1 は保護されたカルボキシンを、 R_a^3 は適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルまたは式 $-(\text{CO})_n-\text{N}$ （式中、 n はそれぞれ上記定義の通りである）で表わされる基を、 R_b^6 はアミノ保護基を、 R_c^6 は低級アルキル、適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルまたはアミノ保護基を、 R^7 は適当な置換基を有していてもよいアリールを、 R^8 はカルボキシ保護基を、 R^9 は適当な置換基を有していてもよいアミノ*を、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ酸残基を、 Y^1 は低級アルキルを示す。

*を、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ酸残基を、 Y^1 は低級アルキルを示す。

レニンを、 Z^1 は $-\text{O}-$ または $-\text{N}-$ （式中、 R_a^6 は水素、低級アルキルまたはアミノ保護基を示す）を、 Z^2 は $-\text{O}-$ または $-\text{N}-$ （式中、 R^6 は上記定義の通りである）を示す。

50 【0015】化合物(I)の好適な塩は、慣用的な無毒

性の医薬として許容される塩であって、無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩など；有機塩基との塩、たとえば有機アミン塩（たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など）など；無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など）；有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩（たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など）；塩基性または酸性アミノ酸（たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩などのごとき塩基との塩または酸付加塩を包含しうる。これらの中で好ましい例は酸付加塩である。

【0016】プロセス1ないし10中の化合物(I-a)ないし(I-k)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)および(X)の塩については、これらの化合物の好適な塩の例としては目的化合物(I)で示したものと同じものが挙げられる。

【0017】本明細書の前記および後記の記載における、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好適な例および実例を示せば、次の通りである。

【0018】「低級」なる語は、特に断わりのない限り、炭素原子数1～6、好ましくは1～4を意味するものである。

【0019】好適な「低級アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの炭素原子数1～6の直鎖または分枝アルキル、好ましくは炭素原子数1～4のものが挙げられる。

【0020】「ハロゲン」なる語はフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。好適な「低級アルケレン」はメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレンなどの直鎖または分枝二価低級アルカンを意味し、それらはオキソで置換されていてもよい。

【0021】好適な「酸残基」としては、ハロゲン（たとえばフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード）、アシリルオキシ（たとえばアセトキシ、トリルオキシ、メシリルオキシなど）などを挙げることができる。

【0022】好適な「低級アルケニレン」は炭素原子数2～6のものであり、ビニレン、プロペニレンなどを挙げることができる。

【0023】好適な「適当な置換基を有していてよいアリール」は慣用の基であり、アリール（たとえばフェニル、ナフチルなど）、置換されたアリール、たとえ

ば、低級アルキルアリール（たとえばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、イソブチルフェニルなど）、ハロアリール（たとえばクロロフェニルなど）などを挙げができる。

【0024】好適な「適当な置換基を有していてよいアル（低級）アルキル」は慣用の基であり、アル（低級）アルキル（たとえばトリチル、ベンズヒドリル、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなど）、置換されたアル（低級）アルキル、たとえば、上記の低級アルキル、上記のハロゲン、シアノ、カルボキシ、上記の保護されたカルボキシ、上記の適当な置換基を有していてよいアリール、下記のアミド化されたカルボキシなどの置換基1ないし2個以上で置換されたアル（低級）アルキルなどを挙げができる。上記に定義した「適当な置換基を有していてよいアル（低級）アルキル」の具体例としては、メチルベンジル、イソブチルベンジル、メチルフェニルエチル、イソブチルフェニルエチル、メチルフェニルプロピル、イソブチルフェニルプロピル、メチルフェニルベンチル、イソブチルフェニルベンチル、ビス（メチルフェニル）メチル、ビス（プロピルフェニル）メチル、ビス（ブチルフェニル）メチル、ビス（イソブチルフェニル）メチル、ビス（クロロフェニル）メチル、（シアノ）（イソブチルフェニル）メチル、（カルボキシ）（イソブチルフェニル）メチル、（ベンジルオキシカルボニル）（イソブチルフェニル）メチル、（N, N-ジエチルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（t-ブチルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（フェニルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（イソブチルフェニルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチルなどを挙げができる。

【0025】好適な「アミノ保護基」は有機化学の分野で用いられる慣用の保護基であってもよく、低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど）、低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルなど）などのアシルを挙げができる。

【0026】好適な「保護されたカルボキシ」としてはエステル化されたカルボキシ基を挙げることができる。

【0027】「エステル化されたカルボキシ」のエステル部分の好適な例としては、適当な置換基1ないし2個以上有していてよい低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、t-ブチルエステル、ベンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステルなど）、たとえば、低級アルカノイルオキシ（低級）アル

キルエステル [たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ビバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1 (または2) -アセトキシエチルエステル、1 (または2または3) -アセトキシプロピルエステル、1 (または2または3または4) -アセトキシブチルエステル、1 (または2) -プロピオニルオキシエチルエステル、1 (または2または3) -プロピオニルオキシプロピルエステル、1 (または2) -ブチリルオキシエチルエステル、1 (または2) -イソブチリルオキシエチルエステル、1 (または2) -ビバロイルオキシエチルエステル、1 (または2) -ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1 (または2) -ペンタノイルオキシエチルエステルなど]、低級アルカンスルホニル (低級) アルキルエステル (たとえば2-メシルエチルエステルなど)、モノ (またはジまたはトリ) -ハロ (低級) アルキルエステル (たとえば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなど)、低級アルコキシカルボニルオキシ (低級) アルキルエステル (たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど)、フタリジリデン (低級) アルキルエステル、(5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) (低級) アルキルエステル [たとえば(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチルエステル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) エチルエステルなど]など；低級アルケニルエステル (たとえばビニルエステル、アリルエステルなど)；低級アルキニルエステル (たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど)；適当な置換基を1個以上有していてもよいアル (低級) アルキルエステル (たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス (メトキシフェニル) メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジー-t-ブチルベンジルエステルなど)；適当な置換基を少なくとも1個以上有していてもよいアリールエステル (たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、t-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど)；フタリジルエステルなどを挙げることができる。

上記のエステル化されたカルボキシの好適な例としては、低級アルコキシカルボニル (たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、t-ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニルなど) を挙げることができる。

【0028】好適な「カルボキシ保護基」は上記定義の「保護されたカルボキシ」のエステル部分であってもよく、低級アルキル (たとえばメチル、エチルなど)、アル (低級) アルキル (たとえばベンジルなど)などを挙げることができる。

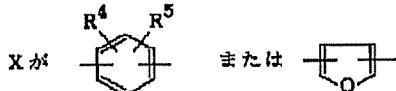
【0029】好適な「適当な置換基を有していてもよいアミノ」は製薬の分野で用いられる慣用のものであり、アミノ、モノまたはジ (低級) アルキルアミノ (たとえばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ブチルアミノ、t-ブチルアミノなど)、アリールアミノ (たとえばフェニルアミノなど)、低級アルキルアリールアミノ (たとえばイソブチルフェニルアミノなど)などを挙げることができる。

【0030】好適な「窒素原子を有する複素環基」としては、窒素原子1ないし2個以上有する飽和または不飽和单環式または多環式複素環基を挙げることができる。特に好ましい複素環基としては、5または6員の脂肪族複素單環基 (たとえばモルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジル、ピペラジニルなど)、不飽和縮合複素環基、たとえばジベンゾ [不飽和6または7員] 複素單環基 (たとえばフェノキサジニル、フェノチアジニル、1, 1-ジヒドロ-5H-ジベンゾアゼビニルなど)などを挙げることができる。

【0031】好適な「アミド化されたカルボキシ」は適当な置換基を有していてもよいカルバモイルであってもよく、カルバモイル、モノまたはジ (低級) アルキルカルバモイル (たとえばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ブチルカルバモイル、t-ブチルカルバモイルなど)、低級アルキルアリールカルバモイル (たとえばイソブチルフェニルカルバモイルなど)などを挙げができる。

【0032】特に、R¹、R²、R³、A、Q、X、Y、Zの好ましい例としては；R¹がカルボキシ；低級アルコキシカルボニル、より好ましくはC₁-C₄アルコキシカルボニル (たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)など；またはアル (低級) アルコキシカルボニル、より好ましくはモノまたはジまたはトリフェニル (C₁-C₄) アルコキシカルボニル (たとえばベンジルオキシカルボニルなど)、R²が水素；低級アルキル、より好ましくはC₁-C₄アルキル (たとえばメチルなど)；またはハロゲン (たとえばクロロな

ど)、R³ が低級アルキルで置換されていてもよいアリール、より好ましくはC₁—C₄ アルキルで置換されたフェニル（たとえばイソブチルフェニルなど）；低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシおよびアミド化されたカルボキシからなる群より選ばれる置換基1ないし3個で置換されていてもよいアル（低級）アルキル、より好ましくは低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、フェニル（低級）アルコキシカルボニル、モノまたはジ（低級）アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイルおよび低級アルキルフェニルカルバモイルからなる群より選ばれる基1ないし2個で置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルキル、最も好ましくは、(C₁—C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、フェニル (C₁—C₄) アルコキシカルボニル、モノまたはジ (C₁—C₄) アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイルおよび (C₁—C₄) アルキルフェニルカルバモイルからなる群より選ばれる基で置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル (C₁—C₆) アルキル [たとえばベンジル、イソブチルベンジル、イソブチルフェニルエチル、イソブチルフェニルプロピル、イソ*



ル、より好ましくはC₁—C₄ アルキル（たとえばメチルなど）、R⁵ は水素；低級アルキル、より好ましくはC₁—C₄ アルキル（たとえばメチルなど）；または低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されていてもよいアル（低級）アルキルアミノ、より好ましくはC₁—C₄ アルキルベンジルアミノまたはN—C₁—C₄ アルコキシカルボニル-N—C₁—C₄ アルキルベンジルアミノ（たとえばイソブチルベンジルアミノ、N—t—ブトキシカルボニル-N—イソブチルベンジルアミノなど）、Yが結合；または低級アルキレン、より好ましくはC₁—C₄ アルキレン（たとえばメチレンなど）およびZが低級アルキレン、より好ましくはC₁—C₄ アルキレン（たとえばメチレンなど）；O；またはN—R⁶（式中、R⁶ は水素；低級アルキル、好ましくはC₁—C₄ アルキル（たとえばメチル、エチルなど）；低級アルコキシカルボニル、好ましくはC₁—C₄ アルコキシカルボニル（たとえばt—ブトキシカルボニルなど）；低級アルキルで置換されていてもよいアル（低級）アルキル、より好ましくは低級アルキルで置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルキル、最も好ましくはC₁—C₄ アルキルで置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル (C₁—C₆) アルキル（たとえばベンジル、イソブチルベンジルなど）である。

【0033】本発明の目的化合物（I）を製造するためのプロセス1ないし10を以下に詳細に説明する。

*ブチルフェニルベンチル、ビス（イソブチルフェニル）メチル、ビス（クロロフェニル）メチル、（シアノ）（イソブチルフェニル）メチル、（カルボキシ）（イソブチルフェニル）メチル、（ベンジルオキシカルボニル）（イソブチルフェニル）メチル、（N, N—ジエチルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（t—ブチルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（フェニルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（イソブチルフェニルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチルなど]；5または6員の脂肪族複素单環カルボニル（たとえばピペリジルカルボニルなど）；または不飽和縮合複素環基（たとえばフェノキサジニル、フェノチアジニル、1,0, 11—ジヒドロ-5H—ジベンゾ[b, f]アゼビニルなど）、Aがオキソで置換されていてもよい低級アルキレン、より好ましくはオキソで置換されていてもよいC₁—C₄ アルキレン（たとえばエチレン、トリメチレン、オキソトリメチレンなど）；または低級アルケニレン、より好ましくはC₂—C₄ アルケニレン（たとえばプロペニレンなど）、Qがカルボニル；または低級アルキレン、より好ましくはC₁—C₄ アルキレン（たとえばメチレンなど），

【式中 R⁴ は水素；または低級アルキ

プロセス1

目的化合物（I—a）またはその塩は化合物（I I）またはその塩を化合物（I I I）またはその塩と反応させることによって製造できる。この反応は、通常、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、ジクロロメタン、ベンゼン、N, N—ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。この反応は、アルカリ金属水酸化物（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属重炭酸塩（たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど）、アルカリ金属水素化物（たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、トリ（低級）アルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）、ピリジンまたはその誘導体（たとえばピコリン、ルチジン、4—ジメチルアミノピリジンなど）、などの無機または有機塩基の存在下で行うことができる。反応温度は特に限定されず、冷却下、室温または加温ないし加熱下で反応を行うことができる。

【0034】プロセス2

目的化合物（I）またはその塩は化合物（I V）またはその塩を化合物（V）またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応はプロセス1と実質的に同様にして実施することができ、従って、この

反応の方式および条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げることができる。

【0035】プロセス3

目的化合物(I-b)またはその塩は化合物(VI)またはその塩を化合物(VII)またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応はプロセス1と実質的に同様にして実施することができ、従って、この反応の方式および条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げることができる。

【0036】プロセス4

目的化合物(I-c)またはその塩は化合物(VII)またはその塩を化合物(III)またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応はプロセス1と実質的に同様にして実施することができ、従って、この反応の方式および条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げることができる。本反応は、R¹がカルボキシ基である場合、それが反応中あるいは本プロセスの後処理工程で保護される場合をも、その範囲内に包含する。

【0037】プロセス5

目的化合物(I-e)またはその塩は、化合物(I-d)またはその塩をカルボキシ保護基脱離反応に付すことによって製造できる。本脱離反応では、カルボキシ保護基脱離反応に用いられる全ての慣用的方法、たとえば加水分解、還元、ルイス酸を用いての脱離などを適用できる。カルボキシ保護基がエステルであるときは、加水分解またはルイス酸を用いての脱離によってそれを除去できる。加水分解は塩基または酸の存在下に行なうのが好ましい。好適な塩基としては、たとえば、アルカリ金属水酸化物（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ土類金属水酸化物（たとえば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ土類金属炭酸塩（たとえば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど）、アルカリ金属重炭酸塩（たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど）、アルカリ金属酢酸塩（たとえば酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）、アルカリ土類金属磷酸塩（たとえば磷酸マグネシウム、磷酸カルシウムなど）、アルカリ金属水素磷酸塩（たとえば磷酸水素二ナトリウム、磷酸水素二カリウムなど）などの無機塩基、トリアルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナー-5-オノン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5などの有機塩基が挙げられる。塩基を用いての加水分解

は、水または親水性有機溶媒あるいはそれからなる混合溶媒中で行われることが多い。好適な酸としては、有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸など）および無機酸（たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸など）を挙げることができる。本加水分解は、通常、有機溶媒、水またはこれらからなる混合溶媒中で行なう。反応温度は特に制限ではなく、カルボキシ保護基の種類および脱離法に応じて反応温度を選択すればよい。置換または無置換のアル（低級）アルキルエステルの脱離はルイス酸を用いる脱離が好ましく、化合物(I-g)またはその塩をルイス酸、たとえばトリハロゲン化硼素（たとえば三塩化硼素、三弗化硼素など）、テトラハロゲン化チタン（たとえば四塩化チタン、四臭化チタンなど）、テトラハロゲン化スズ（たとえば四塩化スズ、四臭化スズなど）、ハロゲン化アルミニウム（たとえば塩化アルミニウム、臭化アルミニウムなど）、トリハロ酢酸（たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）など、と反応させることによって行なう。この脱離反応は、カチオン捕捉剤（たとえばアニソール、フェノールなど）の存在下で行なうことが好ましく、また、通常、ニトロアルカン（たとえばニトロメタン、ニトロエタンなど）、ハロゲン化アルキレン（たとえば塩化メチレン、塩化工チレンなど）、ジエチルエーテル、二硫化炭素、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒はそれからなる混合溶媒として用いてよい。還元による脱離は、ハロ（低級）アルキル（たとえば2-ヨードエチル、2,2,2-トリクロロエチルなど）エ斯特ル、アル（低級）アルキル（たとえばベンジルなど）エ斯特ルなどの保護基の脱離に用いるのが好ましい。脱離反応に用いることのできる還元法としては、たとえば、金属（たとえば亜鉛、亜鉛アマルガムなど）またはクロム化合物の塩（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機または無機酸（たとえば酢酸、プロピオン酸、塩酸など）との組合せを用いる還元および慣用の金属触媒（たとえばパラジウム炭、ラネニッケルなど）の存在下で行なう常法の接触還元などを挙げることができる。反応温度はとくに限定されるものではないが、通常は、冷却下、周囲温度または加温下に反応を行う。

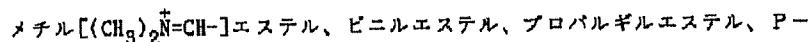
【0038】プロセス6

目的化合物(I-g)またはその塩は、化合物(I-f)またはその塩をカルボキシ保護基脱離反応に付すことによって製造することができる。この反応は、プロセス5と実質的に同様にして実施することができ、従って、この反応の方式および条件（たとえば塩基、酸、還元剤、触媒、溶媒、反応温度など）としては、プロセス5で説明したものをそのまま挙げることができる。

【0039】プロセス7

目的化合物(I-h)またはその塩は、化合物(I-g)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩を化合物(I-X)またはそのアミノ基における

反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(I-X)のアミノ基における反応性誘導体の好適な例としては、化合物(I-X)とアルデヒドやケトンなどのカルボニル化合物との反応によって得られるシップ塩基型のイミノ化合物またはその互変異性エナミン型の異性体；化合物(I-X)とビス(トリメチルシリル)アセタミド、モノ(トリメチルシリル)アセタミド、ビス(トリメチルシリル)尿素などのシリル化合物との反応によって得られるシリル誘導体；化合物(I-X)と三塩化燐やホスゲンとの反応によって得られる誘導体、その他を挙げることができる。化合物(I-g)のカルボキシ基における反応性誘導体の好適な例としては、酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げができる。反応性誘*



ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシリフェニルエステル、フェニルアソフェニルエステル、フェニルチオエステル、P-ニトロフェニルチオエステル、P-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど)またはN-ヒドロキシ化合物(たとえばN, N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど)とのエステルなどを挙げができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(I-g)の種類に応じてこれらから適宜選択すればよい。本反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒で行われる。これらの慣用の溶媒は水との混合物として用いてよい。本反応において、化合物(I-g)を遊離酸の形またはその塩の形で用いる場合は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテーン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；トリアルキルホスファイト；ポリ燐酸エチル；ポ

*導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換された燐酸(たとえばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など)、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(たとえばメタンスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ビバル酸、吉草酸、イソ吉草酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；または活性エステル(たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノ

リ燐酸イソプロピル；オキシ塩化燐(塩化ホスホリル)；三塩化燐；ジフェニルホスホリルアジド；塩化チオニル；塩化オキサリル；ハロ燐酸低級アルキル(たとえばクロロ燐酸エチル、クロロ燐酸イソプロピルなど)；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ燐酸トリクロロメチル、オキシ塩化燐などと反応させて調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬などを挙げができる。本反応は、アルカリ金属重炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの無機または有機の塩基の存在下で行うことができる。反応温度はとくに限定されるものではないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を行う。

【0040】プロセス8

目的化合物(I-j)またはその塩は、化合物(I-i)またはその塩をアミノ保護基脱離反応に付すことによって製造できる。この反応は、プロセス5と実質的に同様にして実施することができ、従って、この反応の方式および条件(たとえば塩基、酸、還元剤、触媒、溶媒、反応温度など)としては、プロセス5で説明したものをそのまま挙げることができる。

【0041】プロセス9

目的化合物(I-k)またはその塩は、化合物(I-j)またはその塩を化合物(X)またはその塩と反応させることによって製造できる。この反応は、プロセス1と実質的に同様にして実施することができ、従って、この反応の方式および条件(たとえば溶媒、反応温度など)としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げができる。本反応は、R'がカルボキシ基であ

る場合、それが反応中あるいは本プロセスの後処理工程で保護される場合をも、その範囲内に包含する。

[0042] プロセス10

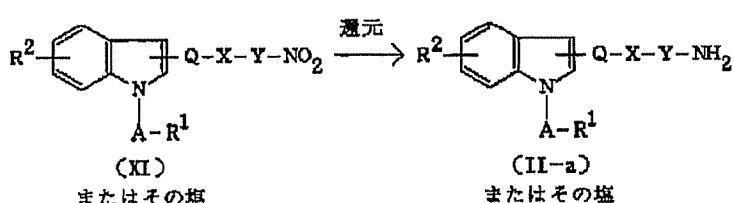
目的化合物 (I-d) またはその塩は、化合物 (I-e) またはその塩をカルボキシ保護基導入反応に付すことによって製造することができる。この反応は、プロセス 1 と実質的に同様にして実施することができ、従つ

方法A-〈1〉

て、この反応の方式および条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げることができる。

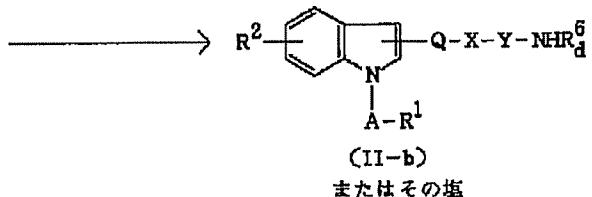
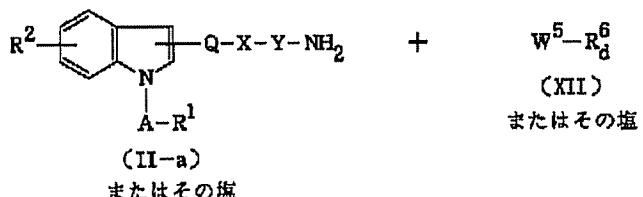
【0043】原料化合物(I I)、(I V)および(V I)は新規であり、以下の方法で調製でき、これら方法の詳細は、下記の製造例または慣用の方法に示される。

[0 0 4 4]



[0045]

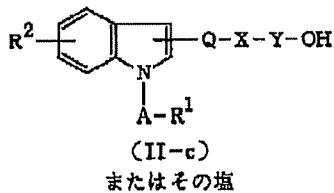
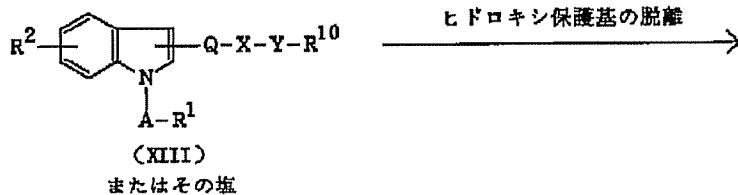
方法 A - (2)



[0046]

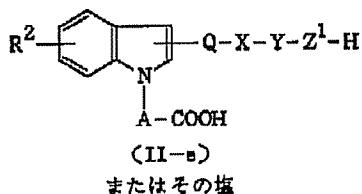
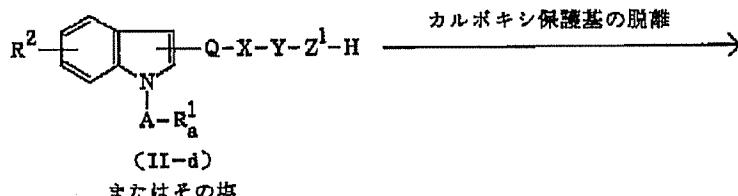
31

方法 A - (3)



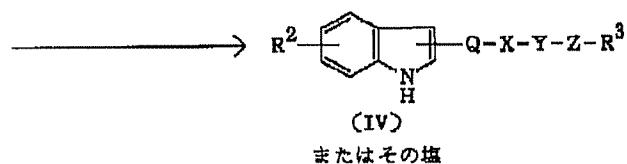
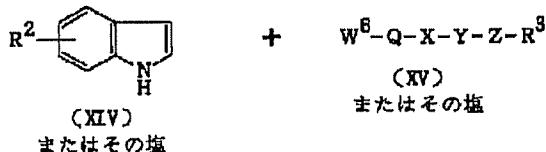
【0047】

方法 A - (4)



【0048】

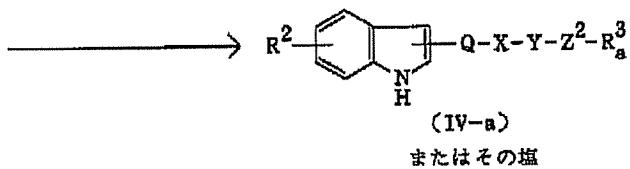
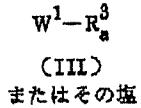
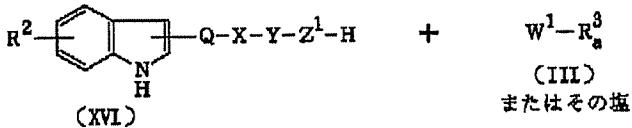
方法 B - (1)



【0049】

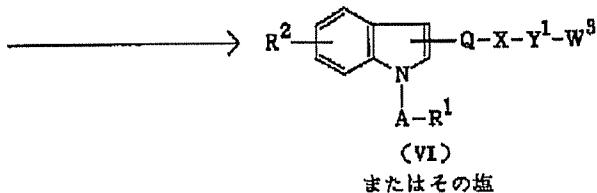
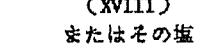
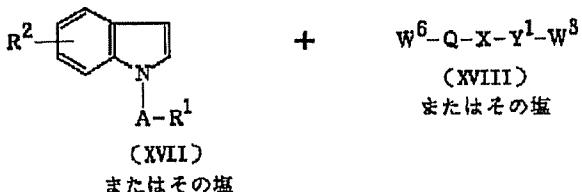
50

方法B-(2)



【0050】

方法C



【0051】

上記各式中、 R^1 、 R_a^1 、 R^2 、 R^3 、 R_a^3 、 R^6 、 R_a^6 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Y^1 、

Z^1 、 Z^2 、 W^1 および W^3 はそれぞれ上記定義の通りであり、 R^{10} は保護されたヒドロキシを、 W^5 および W^6 はそれぞれ酸残基を示す。方法A、B および C は、慣用の方法で行われる。

【0052】本発明の目的化合物(I)は、常法により、たとえば抽出、析出、分別結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより、単離、精製できる。こうして得られた目的化合物(I)は、常法によって、その塩に転換できる。

【0053】本発明の目的化合物(I)はテストステロン5 α レダクターゼ阻害剤として有用であり、テストステロン5 α レダクターゼ介在性疾患、たとえば、前立腺症、前立腺肥大、前立腺癌、脱毛、多毛(たとえば、女性多毛など)、アンドロゲン性脱毛症(または男性型禿

頭症)、痤瘡(たとえば、尋常性痤瘡、面皰など)、その他の高アンドロゲン症などに有効である。

【0054】目的化合物(I)の有用性を説明するため40 に、本発明の代表的化合物の薬理作用を下記に示す。

[1] 試験化合物

(1) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

(2) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]-2-メチルインドール-1-イル] 酪酸

(3) 4-[3-[4-[ビス(4-イソブチルフェニル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪

(4) 4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

(5) 4-[3-[3-[2,2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

(6) 4-[3-[3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

(7) 4-[3-[3,5-ビス[(4-イソブチルペニジル)アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸 2 塩酸塩

【0055】[2] ラットにおけるテストステロン 5 α レダクターゼ阻害作用

試験方法

i) 材料

1, 2, 6, 7- 3 H-テストステロン (85-105 Ci/mmol) : 1, 2, 6, 7- 3 H-テストステロン (85-105 Ci/mmol) は 1, 2, 6, 7- 3 H-テストステロンとテストステロンの混合物で、テストステロン 1 mmol 当り 85-105 Ci の 1, 2, 6, 7- 3 H-テストステロンを含み、ニューイングランドニュークリア (New England Nuclear)、ボストン、マサチューセッツ州、米国から購入。

アクアゾール・2 (アクアゾール・2 ユニバーサル液体シンチレーションカクテル) : 商標、ニューイングランドニュークリア (New England Nuclear)、ボストン、マサチューセッツ州、米国から購入。

11) 前立腺テストステロン 5 α レダクターゼの調製
スラーブ・ドーリー系成熟雄性ラット (7-8 週齢) をジエチルエーテルで屠殺した。腹側前立腺を切開剥離し、被膜を離し、それらを合わせた容積を数ミリリットルの氷冷媒質 A (0.3 M スクロース、0.1 mM ジチオスレイトール、20 mM リン酸ナトリウム、pH 6.5) 中での置換によって測定した。特に断わらない限りは、以下の手順はすべて 0-4°C で実施した。前立腺の水を排出し、細かくきざんだ後、バイレックスガラスホモジナイザーを用いて 3-4 組織容量の媒質 A にホモシナイズした。ホモジネートを 3000 g で 15 分間分画遠心して分画した。生じた結晶小球を媒質 A に再懸濁した。懸濁液 (20-30 mg 蛋白/m1) を -80°C で保存した。

11) テストステロン 5 α レダクターゼアッセイ
反応液は総量 5.65 μ l に 1 mM ジチオスレイトール、4.0 mM リン酸ナトリウム pH 6.5、5.0 μ M NADPH、1, 2, 6, 7- 3 H-テストステロン/テストステロン (2.2×10^{-9} M)、上記調製懸濁液 (0.8 mg 蛋白) を含む。試験化合物を 10 μ l の 10

0% エタノールに加え、一方、対照試験管には同量の 10% エタノールを加えた。酵素懸濁液を加えて反応を開始させた。37°C で 30 分間インキュベーション後に反応物を 1 m1 の酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相 5.0 μ l をメルクシリカプラスチック板 Kiesel F254 でクロマトグラフィーにより分析し、酢酸エチル : シクロヘキサン (1:1) を展開溶媒系として用いた。プラスチック板を風乾し、テストステロン部分と 5 α ジヒドロテストステロン部分を切り取った。放射能をパッカードシンチレーションカウンター (Packard TRI-CARB 4530) で用いて 5 m1 のアクアゾール・2 中でカウントし、阻害率を計算した

【0056】[3] 試験結果

化合物	$I C_{50}$ (M)
(1)	5.5×10^{-9}
(2)	8.6×10^{-9}
(3)	8.5×10^{-9}
(4)	3.1×10^{-9}
(5)	7.4×10^{-9}
(6)	9.9×10^{-10}
(7)	3.7×10^{-9}

【0057】治療または予防のための投与には、本発明の目的化合物 (I) を、活性成分としての該化合物を、経口、非経口投与または外用に適した有機または無機固体または液体賦形剤などの医薬として許容しうる担体との混合物として含有する慣用的医薬製剤の形で用いる。医薬製剤は、錠剤、顆粒、散剤、カプセル剤などの固形状であってもよく、液剤、懸濁液、シロップ、乳剤、レモナーデ剤、ローション剤などの液状であってもよい。必要ならば、上記製剤に、補助剤、安定化剤、潤滑剤、その他の常用添加剤、たとえば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、庶糖、トウモロコシ澱粉、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレンギリコールなどを配合してもよい。化合物 (I) の用量は、患者の年令および状態、疾患または症状の種類、適用せんとする化合物 (I) の種類などによっても変動するが、一般には、1 日当り 0.01 mg ~ 約 500 mg の範囲の量を患者 1 人当りに投与すればよい。諸疾患の処置に当って、本発明の目的化合物 (I) の平均 1 回量 50

を約0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mgとして用いればよい。

【0058】以下の製造例および実施例は、本発明を説明するために示したものである。

【0059】製造例1

3-ニトロベンゾイルクロライド(4.76g)のジクロロメタン(20ml)溶液を塩化アルミニウム(3.42g)のジクロロメタン(50ml)中懸濁液に25℃で加え、混合物を同温で1時間攪拌する。インドール(3.0g)のジクロロメタン(20ml)溶液をこの混合物に25℃で加える。同温で1時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルと冰水の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、結晶性残留物を酢酸エチルから再結晶して、3-(3-ニトロベンゾイル)インドール(2.37g)を微赤色結晶として得る。母液をクロロホルムを溶離溶媒とするシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィーで精製して、さらに3-(3-ニトロベンゾイル)インドール(0.277g)を結晶として得る。

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ) : 7.21-7.35(2H, m), 7.42-7.55(1H, m), 7.68-7.79(2H, m), 8.13(1H, d i f - d d, J=7.5Hz), 8.24-8.35(1H, m), 8.40(1H, d i f - d d, J=7.5Hz), 8.60(1H, d i f - d)

【0060】製造例2

3-(3-ニトロベンゾイル)インドール(2.09g)、4-プロモ酪酸エチル(1.614g)および炭酸カリウム(3.118g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中混合物を25℃で一夜攪拌する。反応混合物を酢酸エチルと1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、結晶性残留物を酢酸エチルとヘキサンの混合物から再結晶して、4-[3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸エチル(2.71g)を無色結晶として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 1.20(3H, t, J=7.5Hz), 2.12-2.40(4H, m), 4.10(2H, q, J=7.5Hz), 4.30(2H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.50(3H, m), 7.58(1H, s), 7.70(1H, t, J=8Hz), 8.27(1H, d i f - d d, J=7.5Hz), 8.35-8.48(2H, m), 8.68(1H, d i f - d)

【0061】製造例3

4-[3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸エチル(1.60g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(11ml)および1,4-ジオキサン(50ml)の混合物を25℃で14時間攪拌する。有機溶媒

を留去し、水溶液に1N塩酸(20ml)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。結晶性残留物を酢酸エチルとヘキサンの混合物から再結晶して、4-[3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸(1.28g)を無色結晶として得る。

NMR(CDC1₃. CD₃OD, δ) : 2.10(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.5Hz), 4.30(2H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.55(3H, m), 7.60(1H, s), 7.72(1H, t, J=7.5Hz), 8.16(1H, d i f - d d, J=7.5Hz), 8.31-8.48(2H, m), 8.65(1H, d i f - d)

【0062】製造例4

4-[3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸(1.20g)、10%パラジウム炭(300mg)、メタノール(12ml)および1,4-ジオキサン(12ml)の混合物を水素雰囲気(3気圧)下25℃で45分間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、4-[3-(3-アミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸(982mg)を黄色油状物として得る。

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ) : 2.15-2.45(4H, m), 4.32(2H, t, J=7.5Hz), 6.97(1H, m), 7.15-7.60(6H, m), 7.72(1H, s), 8.45(1H, m)

【0063】製造例5

製造例1と同様にして下記の化合物を得る。

3-(4-ニトロベンゾイル)インドール

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ) : 7.2-7.45(2H, m), 7.5-7.6(2H, m), 7.72(2H, d, J=7.5Hz), 8.2-8.3(1H, m), 8.31(2H, d, J=7.5Hz)

【0064】製造例6

製造例2と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-(4-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ) : 1.20(3H, t, J=7.5Hz), 2.2-2.4(4H, m), 4.10(2H, q, J=7.5Hz), 4.27(2H, t, J=7.5Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.52(1H, s), 7.95(2H, d, J=8Hz), 8.35(2H, d, J=8Hz), 8.4-8.5(1H, m)

【0065】製造例7

製造例3と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-(4-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ) : 1.8-2.

0 (2H, m), 2. 15 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 4. 12 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 7. 1 - 7. 25 (2H, m), 7. 45 - 7. 55 (1H, m), 7. 81 (1H, s), 7. 85 (2H, d, J = 8 Hz), 8. 10 - 8. 15 (1H, m), 8. 18 (2H, d, J = 8 Hz)

【0066】製造例8

製造例4と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-(4-アミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2. 20 (2H, 五重線, J = 7. 5 Hz), 2. 33 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 4. 36 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 6. 75 (2H, d, J = 8 Hz), 7. 20 - 7. 40 (2H, m), 7. 50 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 7. 65 - 7. 80 (1H, m), 7. 70 (2H, d, J = 8 Hz), 8. 25 (1H, d d, J = 2, 8 Hz)

【0067】製造例9

イソプロピルトリフェニルホスホニウムヨーダイド (2. 4. 7 g) のテトラヒドロフラン (100m1) 中懸濁液にカリウムt-ブトキシド (7. 71 g) のテトラヒドロフラン (50m1) 溶液を 25°C で 20 分間かけて加え、混合物を同温で 30 分間攪拌する。3-シアノベンズアルデヒド (5. 0 g) のテトラヒドロフラン (50m1) 溶液を 0°C で 20 分間かけて加え、混合物を 25°C で 1 時間攪拌する。混合物を酢酸エチルと 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。残留物をシリカゲル (200 g) クロマトグラフィーに付し、トルエンとヘキサンの混合溶媒 (2:1) で溶出して、3-イソブチルベンズアルデヒド (4. 72 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 83 (3H, d, J = 1. 5 Hz), 1. 91 (3H, d, J = 1. 5 Hz), 6. 22 (1H, s), 7. 31 - 7. 56 (4H, m)

【0068】製造例10

製造例9と同様にして下記の化合物を得る。

1-イソブチル-3-ニトロベンゼン

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 88 (3H, d, J = 1. 5 Hz), 1. 93 (3H, d, J = 1. 5 Hz), 6. 30 (1H, s), 7. 49 - 7. 60 (2H, m), 7. 95 - 8. 13 (2H, m)

【0069】製造例11

3-イソブチルベンゾニトリル (5. 80 g) のメタノール (50m1) 溶液に 10% パラジウム活性炭 (1 g) を加え、混合物を水素雰囲気 (3 気圧) 下 25°C で 1 時間攪拌する。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、3-イソブチルベンゾニトリル (5. 52 g) を微黄色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 70 - 1. 98 (1H, m), 2. 50 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 31 - 7. 60 (4H, m)

【0070】製造例12

3-イソブチルベンゾニトリル (7. 0 g) のトルエン溶液に 1. 5 M 水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン (88m1) を 25°C で 30 分間かけて加え、混合物を 25°C で 2 時間攪拌する。1. 5 M 水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン (30m1) をさらに加え、混合物を 25°C で 1 時間攪拌する。混合物をエーテル、塩化アンモニウム水溶液および 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (150 g) クロマトグラフィーに付し、トルエンとヘキサンの混合溶媒 (2:1) で溶出して、3-イソブチルベンズアルデヒド (4. 72 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 80 - 2. 05 (1H, m), 2. 58 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 35 - 7. 50 (2H, m), 7. 60 - 7. 79 (2H, m), 10. 00 (1H, s)

【0071】製造例13

1-イソブチル-3-ニトロベンゼン (4. 57 g) のメタノール (50m1) - 6 N 塩酸 (14m1) 溶液に 10% パラジウム活性炭 (1 g) を加え、混合物を水素雰囲気 (3 気圧) 下 25°C で 3 時間攪拌する。溶媒を濾去し、濾液を濃縮する。残留物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去して、3-イソブチルフェニルアミン (3. 98 g) を褐色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, CD₃OD, δ) : 0. 93 (6H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 75 - 2. 05 (1H, m), 2. 52 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 13 - 7. 32 (3H, m), 7. 32 - 7. 55 (1H, m)

【0072】製造例14

3-イソブチルフェニルアミン (3. 80 g) の 4.8% 臭化水素酸 (10m1) 溶液に亜硝酸ナトリウム水溶液 (2. 11 g, 2m1) を 10°C 以下で 20 分かけて加える。反応混合物を臭化第一銅 (7. 3 g) の 4.8% 臭化水素酸 (5m1) 溶液に 25°C で加える。混合物を 25°C で 1 時間攪拌後、ヘキサンで 2 回抽出する。抽出物を合わせ、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (150 g) クロマトグラフィーに付し、ヘキサンで溶出して、1-プロモ-3-イソブチルベンゼン (2. 61 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 92 (6H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 72 - 1. 98 (1H, m), 2. 43 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 00 - 7. 22 (2H, m), 7. 22 - 7. 43 (2H, m)

【0073】製造例15

1-プロモ-3-イソブチルベンゼン (3. 16 g)、マグネシウム (1. 08 g)、1, 2-ジプロモエタン (2. 78 g) およびヨウ素 (10 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中混合物を 1. 5 時間還流する。混合物を 25°C に冷却し、3-イソブチルベンズアルデヒド (2. 40 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を 25°C で加える。混合物を同温で 1 時間攪拌後、酢酸エチルと 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (200 g) クロマトグラフィーに付し、5% 酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、ビス(3-イソブチルフェニル)メタノール (2. 90 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (12H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 70 - 1. 95 (2H, m), 2. 46 (4H, d, J = 7. 5 Hz), 5. 80 (1H, s), 6. 97 - 7. 09 (2H, m), 7. 09 - 7. 30 (6H, m)

【0074】製造例16

ビス(3-イソブチルフェニル)メタノール (2. 87 g) と塩化オキサリル (1 mL) のジクロロメタン (10 mL) 中混合物を 25°C で 2 時間攪拌する。溶媒を留去し、油状残留物を蒸留に付して、ビス(3-イソブチルフェニル)クロロメタン (2. 45 g) を微黄色油状物として得る。

b.p. : 150°C (0. 7 mmHg)

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (12H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 70 - 1. 95 (2H, m), 2. 45 (4H, d, J = 7. 5 Hz), 6. 10 (1H, s), 7. 02 - 7. 14 (2H, m), 7. 16 - 7. 30 (6H, m)

【0075】製造例17

3-クロロホルミルプロピオン酸ベンジルをコハク酸水素ベンジル (1. 96 g) および塩化オキサリル (0. 9 mL) から常法によって調製する。テトラヒドロフラン (20 mL) 中でフェノール (1. 77 g) と水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、1. 13 g) から調製したナトリウムフェノラートを上記の酸塩化物のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 0°C で加える。混合物を 0°C で 30 分間攪拌後、酢酸エチルと 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (50 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:10 → 1:5) で溶出して、コハク酸ベンジルフェニル (2. 15 g) を無色結晶とし

て得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 2. 64 - 2. 96 (4H, m), 5. 17 (2H, s), 7. 05 (2H, m), 7. 2 - 7. 45 (8H, m)

【0076】製造例18

4-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]安息香酸 (400 mg) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に塩化オキサリル (0. 1 mL) と N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を 0°C で加える。混合物を 20°C で 1 時間攪拌後、濃縮して、塩化4-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル (450 mg) を微黄色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (12H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 70 - 1. 95 (2H, m), 2. 41 (4H, d, J = 7. 5 Hz), 3. 40 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 4. 16 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 6. 95 - 7. 18 (10H, m), 7. 90 (2H, d, J = 8 Hz)

【0077】製造例19

水酸化カリウム粉末 (168 g) のトルエン (300 mL) 中懸濁液に 4'-イソブチルアセトフェノン (52. 9 g)、1, 8-クラウン-6 (79 mg) およびヨウ化メチル (149 mL) を加える。混合物を 70°C で 2 時間攪拌する。析出物を濾去し、濾液を濃縮する。残留する油状物を減圧蒸留に付して、2, 2-ジメチル-4'-イソブチルプロピオフェノンを無色油状物 (23. 0 g) として得る。

b.p. : 100 - 105°C (0. 2 mmHg)

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 36 (9H, s), 1. 90 (1H, m), 2. 50 (2H, d, J = 7 Hz), 7. 17 (2H, d, J = 8 Hz), 7. 68 (2H, d, J = 8 Hz)

【0078】製造例20

塩化プロピニル (13. 0 mL) を塩化アルミニウム (20. 0 g) のジクロロメタン中懸濁液に 0°C で加える。混合物を 0°C で 1 時間攪拌後、イソブチルベンゼン (23. 6 mL) を加える。混合物を 0°C で 2 時間攪拌し、氷水中に注ぐ。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留する油状物を減圧蒸留に付して、4'-イソブチルプロピオフェノンを無色油状物 (24. 4 g) として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 92 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 21 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 90 (1H, m), 2. 53 (2H, d, J = 7 Hz), 3. 00 (2H, q, J = 7 Hz), 7. 23 (2H, d, J = 8 Hz), 7. 90 (2H, d, J = 8 Hz)

【0079】製造例21

水素化硼素ナトリウム (4. 72 g) を 2, 2-ジメチル-4'-イソブチルプロピオフェノン (22. 7 g)

のイソプロピルアルコール (150 ml) 溶液に加える。混合物を50°Cで2時間攪拌後、冰水に注ぐ。混合物を6N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、2,2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル) プロパノールを無色油状物 (21.6 g) として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 0.92 (9H, s), 1.85 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7 Hz), 4.38 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8 Hz)

【0080】製造例22

製造例21と同様にして下記の化合物を得る。

1-(4-イソブチルフェニル) プロパノール (無色油状物)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7 Hz), 0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.6-2.0 (3H, m), 2.47 (2H, d, J=7 Hz), 4.57 (1H, t, J=7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8 Hz)

【0081】製造例23

2,2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル) プロパノール (22.8 g) と四臭化炭素 (61.8 g) のテトラヒドロフラン (250 ml) 中混合物にトリフェニルホスフィン (48.9 g) を窒素雰囲気下0°Cで加える。混合物を室温で6時間攪拌する。白色の固形物を濾去後、濾液を濃縮する。残留物にn-ヘキサン (250 ml) を加え、析出物を濾去する。濾液を濃縮し、残留する油状物を減圧蒸留に付して、1-(1-ブロモネオペンチル)-4-イソブチルベンゼンを無色油状物 (10.3 g) として得る。

b.p. : 120-125°C (0.2 mmHg)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.05 (9H, s), 1.86 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7 Hz), 4.85 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8 Hz), 7.28 (2H, d, J=8 Hz)

【0082】製造例24

製造例23と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 1-(1-ブロモプロピル)-4-イソブチルベンゼン

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.01 (3H, t, J=7 Hz), 1.7-2.0 (1H, m), 2.0-2.4 (2H, m), 2.45 (2H, d, J=7 Hz), 4.89 (1H, t, J=7 Hz), 7.11 (2H, d, J=8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8 Hz)

(2) 2-ブロモ-2-(4-イソブチルフェニル) アセトニトリル

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.89 (1H, m), 2.51 (2H, d, J=7 Hz), 5.50 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=9 Hz), 7.47 (2H, d, J=9 Hz)

(3) 2-ブロモ-2-(4-イソブチルフェニル) 酢酸ベンジル

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 2.48 (2H, d, J=7 Hz), 5.20 (2H, dd, J=11 Hz), 5.38 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=9 Hz), 7.31 (5H, s), 7.43 (2H, d, J=9 Hz)

【0083】製造例25

臭化メチルマグネシウムのエーテル (4 ml) 溶液を3-イソブチルベンズアルデヒド (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に0°Cで加える。混合物を0°Cで30分間攪拌後、エーテルと1N塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (30 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:10) で溶出して、1-(3-イソブチルフェニル) エタノール (1.12 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.50 (3H, d, J=8 Hz), 1.90 (6H, d, J=8 Hz), 1.78-2.00 (1H, m), 2.48 (2H, d, J=8 Hz), 4.87 (1H, q, J=8 Hz), 7.00-7.32 (4H, m)

【0084】製造例26

1-(3-イソブチルフェニル) エタノール (1.1 g)、トリフェニルホスフィン (3.24 g) および四臭化炭素 (4.09 g) のエーテル (20 ml) 中混合物を25°Cで1時間攪拌する。析出物を濾去し、濾液を濃縮して、1-(1-ブロモエチル)-3-イソブチルベンゼン (1.49 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.90 (6H, d, J=8 Hz), 1.75-1.98 (1H, m), 2.04 (3H, d, J=8 Hz), 2.48 (2H, d, J=8 Hz), 5.20 (1H, q, J=8 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.40-7.75 (1H, m)

【0085】製造例27

3-ヒドロキシ安息香酸メチル (939 mg)、1-(1-ブロモエチル)-3-イソブチルベンゼン (1.49 g) および炭酸カリウム (1.71 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 中混合物を25°Cで一夜攪拌する。混合物をエーテルと1N塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲ

ル(3.0 g)クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒(1:10)で溶出して、3-[1-(3-イソブチルフェニル)エチル]安息香酸メチル(1.45 g)を油状物として得る。

NMR(CDC₁₃, δ) : 0.85(3H, d, J=8 Hz), 0.87(3H, d, J=8 Hz), 1.65(3H, d, J=8 Hz), 1.70-1.95(1H, m), 2.46(2H, d, J=8 Hz), 3.87(3H, s), 5.34(1H, q, J=8 Hz), 6.98-7.10(2H, m), 7.13-7.30(4H, m), 7.52-7.58(2H, m)

【0086】製造例28

1N水酸化ナトリウム水溶液(6m1)を3-[1-(3-イソブチルフェニル)エトキシ]安息香酸メチル(1.40 g)の1,4-ジオキサン(12m1)-メタノール(6m1)溶液に加える。反応混合物を25℃で18時間攪拌後、エーテルと1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。結晶性残留物をヘキサンで洗浄して、3-[1-(3-イソブチルフェニル)エトキシ]安息香酸(1.20 g)を無色結晶として得る。

NMR(CDC₁₃, δ) : 0.84(3H, d, J=8 Hz), 0.87(3H, d, J=8 Hz), 1.67(3H, d, J=8 Hz), 1.72-1.95(1H, m), 2.46(2H, d, J=8 Hz), 5.25(1H, q, J=8 Hz), 7.00-7.34(6H, m), 7.58-7.66(2H, m)

【0087】製造例29

インドール(1.7 g)、4-プロモ酢酸エチル(5.8.5 g)および炭酸カリウム(41.5 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(500m1)中混合物を50℃で10時間加熱する。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルと冰水の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(1 kg)クロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム-ヘキサン(1:50:50)で溶出して、4-(1-インドリル)酢酸エチル(2.85 g)を青色油状物として得る。

NMR(CDC₁₃, δ) : 1.24(3H, t, J=7 Hz), 2.0-2.4(4H, m), 4.13(2H, q, J=7 Hz), 4.22(2H, t, J=7 Hz), 6.50(1H, d, J=3 Hz), 7.0-7.3(3H, m), 7.36(1H, d, J=7.5 Hz), 7.63(1H, d, J=7.5 Hz)

【0088】製造例30

製造例1と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 5-クロロ-3-(3-ニトロベンゾイル)インドール

mp: 265-266℃

NMR(DMSO-d₆, δ) : 7.32(1H, d, J=2.5, 8 Hz), 7.57(1H, d, J=8 Hz), 7.86(1H, t, J=8 Hz), 8.17-8.29(3H, m), 8.41-8.50(2H, m)

(2) 2-メチル-3-(3-ニトロベンゾイル)インドール

mp: 219-221℃(分解)

NMR(CDC₁₃-CD₃OD, δ) : 2.48(3H, s), 6.88-7.18(3H, m), 7.29(1H, d, J=8 Hz), 7.60(1H, t, J=8 Hz), 7.95(1H, d if-dd, J=8 Hz), 8.31(1H, d if-dd, J=8 Hz), 8.46(1H, d if-d)

(3) 4-[3-[3-(クロロメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]

酢酸エチル

mp: 87-88℃

NMR(CDC₁₃, δ) : 1.21(3H, t, J=7 Hz), 2.1-2.4(4H, m), 4.11(2H, q, J=7 Hz), 4.26(2H, t, J=7 Hz), 4.66(2H, s), 7.3-7.7(6H, m), 7.78(1H, d, J=7.5 Hz), 7.86(1H, br, s), 8.4-8.5(1H, m)

(4) 3-(3,5-ジニトロベンゾイル)インドール
mp: 274-275℃

NMR(DMSO-d₆, δ) : 7.4-7.5(2H, m), 7.58(1H, m), 8.22(1H, d, J=4 Hz), 8.28(1H, m), 8.83(2H, d, J=2 Hz), 9.00(1H, t, J=2 Hz)

(5) 3-(3-メトキシベンゾイル)インドール

NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.52(3H, s), 6.92-7.02(1H, m), 7.12-7.40(6H, m), 7.63(1H, s), 8.15-8.22(1H, m)

(6) 3-(4-メトキシベンゾイル)インドール

mp: 203-205℃

NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.70(3H, s), 6.93(2H, d, J=8 Hz), 7.00-7.19(2H, m), 7.30-7.44(1H, m), 7.67(2H, d), 7.31(1H, s), 8.02-8.15(1H, m)

【0089】製造例31

3-[2,2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]安息香酸(1 g)を塩化オキサリルを用いる常法によって塩化3-[2,2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル(1.13 g)に変換する。インドール(0.918 g)テトラヒドロフラン(1.5 m

l) 溶液に3Mメチルマグネシウムプロマイド-エーテ

ル (3 m l) を 20°Cで加え、混合物を 20°Cで 1 時間攪拌する。この混合物に塩化 3-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル (1. 13 g) のテトラヒドロフラン (15 m l) 溶液を 20°Cで加える。混合物を同温で 1 時間攪拌後、1 N 塩酸と酢酸エチルの混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水、重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (50 g) カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (20:1) で溶出して、3-[3-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール (4.68 mg) を微赤色結晶として得る。

mp : 72-76°C

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (12H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 67-1. 92 (2H, m), 2. 41 (4H, d, J = 7. 5 Hz), 3. 39 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 4. 20 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 6. 93-7. 47 (14H, m), 7. 61 (1H, d, J = 8 Hz), 8. 35-8. 47 (1H, m), 8. 57 (1H, br. s)

【0090】製造例 32

インドール (3.66 mg) のテトラヒドロフラン (5 m l) 溶液に 3 M メチルマグネシウムプロマイド-エーテル (1. 5 m l) を 20°Cで加え、混合物を同温で 1 時間攪拌する。この混合物に塩化 4-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル (4.50 mg) のテトラヒドロフラン (5 m l) 溶液を 20°Cで加える。混合物を同温で 30 分間攪拌後、1 N 塩酸と酢酸エチルの混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水、重炭酸ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (1.0 g) カラムクロマトグラフィーに付して、ヘキサン-酢酸エチル (20:1) で溶出して、3-[4-[2, 2-ビス(イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール (9.0 mg) を無色結晶として得る。

mp : 157-160°C

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 87 (12H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 72-1. 95 (2H, m), 2. 42 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 3. 41 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 4. 19 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 6. 94-7. 20 (11H, m), 7. 25-7. 46 (1H, m), 7. 46-7. 50 (1H, m), 7. 59-7. 72 (3H, m), 8. 30-8. 44 (1H, m), 8. 61 (1H, s)

【0091】製造例 33

塩化オキサリル (5.62 mg) と N, N-ジメチルホルムアミド (0. 57 m l) のジクロロメタン (10 m l) 中混合物を 25°Cで 1 時間攪拌する。混合物を -40°Cに冷却し、これに 3-[1-(3-イソブチルフェニル)エトキシ]安息香酸 (1. 1 g) のジクロロメタン (5 m l) 溶液を加える。反応混合物を同温で 1 時間攪拌後、ヘキサンと冰水の間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、酸塩化物を得る。メチルマグネシウムプロマイドのエーテル溶液 (3 M, 3. 1 m l) をインドール (1. 94 g) のテトラヒドロフラン (20 m l) 溶液に 25°Cで加える。反応混合物を 25°Cで 1 時間攪拌後、同温で酸塩化物のテトラヒドロフラン (10 m l) 溶液を加える。混合物を 25°Cで 1 時間攪拌後、酢酸エチルと 1 N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル (30 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (10:1-4:1) で溶出して、3-[3-[1-(3-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール (6.50 mg) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 75-0. 80 (6H, m), 1. 60-1. 90 (4H, m), 2. 42 (2H, d, J = 8 Hz), 5. 32 (1H, q, J = 8 Hz), 6. 95-7. 45 (12H, m), 8. 16-8. 30 (1H, m)

【0092】製造例 34

製造例 33 と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-[2, 3-ジメチル-4-[1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール
NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 86 (6H, d, J = 8 Hz), 1. 60 (3H, d, J = 8 Hz), 1. 70-1. 95 (1H, m), 2. 18 (3H, s), 2. 27 (3H, s), 2. 44 (2H, d, J = 8 Hz), 5. 55 (1H, q, J = 8 Hz), 6. 78 (1H, d, J = 10 Hz), 7. 10 (1H, d, J = 10 Hz), 7. 16 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 18-7. 30 (2H, m), 7. 36 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 45-7. 55 (2H, m), 8. 12-8. 20 (1H, m)

(2) 3-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジペンズ[b, f]アゼピン-5-イルメチル)ベンゾイル]インドール

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3. 16 (4H, s), 5. 06 (2H, s), 6. 92 (2H, t, J = 8 Hz), 7. 05-7. 30 (8H, m), 7. 40-7. 60 (4H, m), 7. 65 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7. 82 (1H, t, J = 8 Hz), 7. 82 (1H, t, J = 1 Hz), 8. 20-8. 28 (1H, m)

【0093】製造例 35

4-[3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル]酢酸エチル (0. 5 g) のテトラヒドロフラン (10 m l) 溶液に水素化硼素ナトリウム (9.9. 4 m

g) と三弗化硼素エーテル錯体 (0.485 ml) を¹⁰ 25°Cで加え、混合物を同温で2時間攪拌する。混合物を酢酸エチルと氷水の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (25 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) で溶出して、4-[3-(3-ニトロベンジル)インドール-1-イル] 酢酸エチル (173 mg) を黄色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.15 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.30 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.0-4.2 (6H, m), 6.88 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.14 (1H, br, s)

【0094】製造例36

製造例35と同様にして下記の化合物を得る。

3-(3-ニトロベンジル) インドール

mp: 106-107°C

NMR (CDCl₃, δ) : 4.23 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=2 Hz), 7.07 (1H, dt, J=1.5, 7.5 Hz), 7.20 (1H, dt, J=1.5, 7.5 Hz), 7.3-7.5 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.0-8.2 (1H, m), 8.05 (1H, br, d, J=7.5 Hz), 8.14 (1H, br, s)

【0095】製造例37

製造例2と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-[3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] プロピオン酸エチル

mp: 102-103°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=6 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.53 (2H, t, J=6 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.70 (1H, t, J=7.5 Hz), 8.4-8.5 (2H, m), 8.62 (1H, t, J=2 Hz)

(2) 5-[3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 吉草酸エチル

mp: 77-78°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 1.8-2.1 (2H, m), 2.33 (2H, t, J=7 Hz), 4.09 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.22 (2H, t, J=7 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, t, J=5 Hz)

=7.5 Hz), 8.17 (1H, d t, J=2, 7.5 Hz), 8.4-8.5 (2H, m), 8.65 (1H, t, J=2 Hz)

(3) 4-[5-クロロ-3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

mp: 111-113°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.10-2.28 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.25 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.5, 8 Hz), 7.40 (1H, d, J=8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, t, J=8 Hz), 8.15 (1H, dif-dd, J=8 Hz), 8.36-8.46 (2H, m), 8.63 (1H, dif-d)

(4) 4-[2-メチル-3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

mp: 92-93°C

20 NMR (CDCl₃, δ) : 0.76 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.05-2.25 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.69 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.25 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.00-7.28 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=8 Hz), 7.65 (1H, t, J=8 Hz), 8.10 (1H, dif-dd, J=8 Hz), 8.40 (1H, dif-dd, J=8 Hz), 8.58 (1H, dif-d)

(5) 4-[3-(3,5-ジニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

mp: 132-133°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=6 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.32 (2H, t, J=6 Hz), 7.3-7.6 (3H, m), 7.58 (1H, s), 8.3-8.5 (1H, m), 8.98 (2H, d, J=2 Hz), 9.20 (1H, t, J=2 Hz)

(6) 4-[3-(5-ニトロ-2-フロイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

mp: 97-98°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.2-2.5 (4H, m), 4.16 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.36 (2H, t, J=6 Hz), 7.3-7.6 (5H, m), 8.47 (1H, s), 8.5-8.6 (1H, m)

(7) 4-[3-(3-メトキシベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.15-2.40 (4H, m), 3.

8.7 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.26 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.06 - 7.15 (1H, m), 7.30 - 7.48 (6H, m), 7.59 (1H, s), 8.39 - 8.49 (1H, m)

(8) 4-[3-(4-メトキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.08 - 2.38 (4H, m), 3.38 (3H, s), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.23 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.99 (2H, d, J=8 Hz), 7.28 - 7.48 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=8 Hz), 8.32 - 8.45 (1H, m)

【0096】製造例38

3-(3-ニトロベンジル)インドール(280g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5m1)溶液を水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、66.6mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10m1)中懸濁液に0℃で加える。混合物を25℃で40分間攪拌後、コハク酸ベンジルフェニル(316mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液を-40℃で加える。反応混合物を同温で20分間攪拌後、酢酸エチルと1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、粗製の結晶を熱イソプロピルエーテルで洗浄して、4-[3-(3-ニトロベンジル)インドール-1-イル]-4-オキソ酪酸ベンジル(364mg)を得る。

mp: 100-101℃

NMR (CDCl₃, δ) : 2.91 (2H, t, J=6 Hz), 3.24 (2H, t, J=6 Hz), 4.16 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.2-7.4 (9H, m), 7.48 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=8 Hz), 8.16 (1H, br, s), 8.44 (1H, d, J=8 Hz)

【0097】製造例39

塩化アルミニウム(3.3g)を4-[3-(3-メトキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル(3.0g)のエタンチオール(10m1)-ジクロロメタン(10m1)溶液に0℃で加え、混合物を25℃で1時間攪拌する。溶媒を留去し、残留物に1N塩酸と酢酸エチルを加える。混合物を25℃で30分間攪拌する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(100g)クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、4-[3-(3-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル(2.65g)を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.22 (3H, t, J=5

7.5 Hz), 2.22 - 2.38 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.23 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.00 - 7.12 (1H, m), 7.28 - 7.48 (6H, m), 7.62 (1H, s), 8.35 - 8.46 (1H, m)

【0098】製造例40

製造例39と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-(4-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

mp: 129-131℃

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.08 - 2.40 (4H, m), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25 - 7.50 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.30 - 8.42 (1H, m)

【0099】製造例41

ヨウ化亜鉛(0.21g)を4-イソブチルベンズアルデヒド(6.5g)とシアノ化トリメチルシリル(5.0g)の混合物に加える。混合物を室温で30分間攪拌後、酢酸エチルと7%塩酸との間で分配する。有機層を7%塩酸および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去して、2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル)アセトニトリルを黄色油状物として得る(8.15g)。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (6H, d, J=7 Hz), 1.87 (1H, m), 2.50 (2H, d, J=7 Hz), 5.50 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=9 Hz), 7.42 (2H, d, J=9 Hz)

【0100】製造例42

2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル)アセトニトリル(7.35g)を濃塩酸(30m1)に加える。混合物を2時間還流後、氷水(100m1)中に注ぐ。有機層を酢酸エチル(20m1)で抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をn-ヘキサンで結晶化して、2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル)酢酸を白色固体物(2.75g)として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 7.34 (2H, d, J=9 Hz), 7.15 (2H, d, J=9 Hz), 5.22 (1H, s), 2.48 (2H, d, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 0.90 (6H, d, J=7 Hz)

【0101】製造例43

2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル)酢酸(3.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30m1)溶液に炭酸カリウム(7.6g)と臭化ベンジル(2.2m1)を加える。混合物を室温で4.5時間攪拌し、氷水と7%塩酸中に注ぐ。有機層を酢酸エチルで

抽出し、重炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。残留する白色粉末をn-ヘキサンを用いて濾取して、2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル)酢酸ベンジルを白色粉末(4.42g)として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 0.90(6H, d, J=7Hz), 1.85(1H, m), 2.47(2H, d, J=7Hz), 3.40(1H, d, J=6Hz), 5.10(2H, dd, J=11Hz), 7.1-7.4(9H, m)

【0102】製造例44

4-[5-クロロ-3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸エチル(2.00g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(7.5m1)、メタノール(35m1)および1,4-ジオキサン(35m1)の混合物を25℃で6時間攪拌する。有機溶媒を留去し、水溶液に1N塩酸(15m1)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。結晶性残留物を熱エタノールで洗浄して、4-[5-クロロ-3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸(1.77g)を無色結晶として得る。

mp: 198-200℃

NMR(DHSO-d₆, δ) : 2.06(2H, m), 2.30(2H, t, J=7.5Hz), 4.36(2H, t, J=7.5Hz), 7.45(1H, dd, J=2.5, 8Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.91(1H, t, J=8Hz), 8.25-8.35(3H, m), 8.45-8.55(2H, m)

【0103】製造例45

製造例44と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[2-メチル-3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸

mp: 135-138℃

NMR(CDC1₃, δ) : 2.08-2.25(2H, m), 3.50(2H, t, J=7.5Hz), 2.66(3H, s), 4.26(2H, t, J=7.5Hz), 7.00-7.30(3H, m), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.65(1H, t, J=8.0Hz), 8.10(1H, dif-dd, J=8.0Hz), 8.40(1H, dif-dd, J=8.0Hz), 8.60(1H, dif-d)

(2) 4-[3-(3-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.75-1.95(2H, m), 2.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.97(2H, t, J=7.5Hz), 6.65-6.77(1H, m), 6.88-7.08(5H, m), 7.13-7.23(1H, m), 7.51

(1H, s), 8.00-8.08(1H, m)

(3) 4-[3-(4-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸

mp: 180-182℃

NMR(CDC1₃, CD₃OD, δ) : 2.10-2.40(4H, m), 4.25(2H, t, J=7.5Hz), 6.90(2H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.51(1H, m), 7.65(1H, s), 7.75(2H, d, J=8.0Hz), 8.25-8.40(1H, m)

【0104】製造例46

製造例4と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-(3-アミノベンゾイル)インドール

NMR(DMSO-d₆, δ) : 6.77(1H, dt, J=8.1Hz), 6.90(1H, dt, J=8.1Hz), 6.98(1H, t, J=1Hz), 7.16(1H, t, J=8Hz), 7.20-7.35(2H, m), 7.6-7.5(1H, m), 7.90(1H, s), 8.2-8.3(1H, m)

(2) 3-[3-(3-アミノベンゾイル)インドール-1-イル] プロピオン酸エチル

NMR(CDC1₃, δ) : 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, t, J=6Hz), 4.10(2H, q, J=7.5Hz), 4.49(2H, t, J=6Hz), 6.90(1H, dt, J=7.5, 2.5Hz), 7.1-7.4(6H, m), 7.70(1H, s), 8.4-8.5(1H, m)

(3) 5-[3-(3-アミノベンゾイル)インドール-1-イル] 吉草酸エチル

NMR(CDC1₃, δ) : 1.22(3H, t, J=7.5Hz), 1.6-1.8(2H, m), 1.8-2.0(2H, m), 2.32(2H, t, J=7Hz), 4.11(2H, q, J=7.5Hz), 4.18(2H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=7.5Hz), 7.1-7.5(6H, m), 7.62(1H, s), 8.4-8.5(1H, m)

(4) 4-[3-(3-アミノベンゾイル)-5-クロロインドール-1-イル] 酢酸

mp: 178-187℃

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ) : 2.10-2.25(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.5Hz), 4.26(2H, t, J=7.5Hz), 6.98(1H, dif-dd, J=8Hz), 7.15-7.45(5H, m), 7.70(1H, s), 8.40(1H, d, J=2.5Hz)

(5) 4-[3-(3-アミノベンゾイル)-2-メチルインドール-1-イル] 酢酸

mp: 138-154℃

NMR(CDC1₃-CD₃OD, δ) : 2.00-2.20(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.

5 Hz), 2. 55 (3H, s), 4. 22 (2H, t, J=7. 5 Hz), 6. 70-7. 00 (1H, m), 7. 00-7. 32 (5H, m), 7. 32-7. 45 (2H, m)

(6) 4-[3-(3-アミノベンジル)インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 23 (3H, t, J=7. 5 Hz), 2. 13 (2H, m), 2. 28 (2H, m), 4. 01 (2H, s), 4. 02-4. 20 (4H, m), 6. 54 (1H, dd, J=1. 5, 7. 5 Hz), 6. 62 (1H, d, J=1. 5 Hz), 6. 77 (1H, dd, J=1. 5, 7. 5 Hz), 6. 82 (1H, s), 7. 0-7. 4 (4H, m), 7. 52 (1H, d, J=7. 5 Hz)

(7) 4-[3-(3, 5-ジアミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 20 (3H, t, J=7. 5 Hz), 2. 1-2. 4 (4H, m), 4. 09 (3H, t, J=7. 5 Hz), 4. 21 (2H, t, J=6 Hz), 6. 21 (1H, t, J=2 Hz), 6. 53 (2H, d, J=2 Hz), 7. 2-7. 5 (3H, m), 7. 64 (1H, s), 8. 3-8. 5 (1H, m)

(8) 4-[3-(5-アミノ-2-フロイル)インドール-1-イル] 酢酸エチル

mp : 152-153°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1. 23 (3H, t, J=7. 5 Hz), 2. 1-2. 5 (4H, m), 4. 15 (2H, q, J=7. 5 Hz), 4. 27 (2H, t, J=6 Hz), 7. 2-7. 5 (5H, m), 7. 97 (1H, s), 8. 3-8. 5 (1H, m)

(9) 4-[3-(3-アミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 23 (3H, t, J=7 Hz), 2. 1-2. 4 (4H, m), 4. 10 (2H, q, J=7 Hz), 4. 24 (2H, t, J=7 Hz), 6. 90 (1H, d t, J=7. 5, 2 Hz), 7. 1-7. 5 (6H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0105】 製造例47

4-[3-(3-ニトロベンジル)インドール-1-イル]-4-オキソ酢酸ベンジル (320mg) の1, 4-ジオキサン (6m1)-メタノール (3m1) 溶液に10%パラジウム活性炭 (60mg) を加え、混合物を水素雰囲気 (3気圧) 下25°Cで1. 5時間振とうする。触媒を濾去し、濾液を濃縮する。粗製の結晶を熱クロロホルムと熱酢酸エチルで洗浄して、4-[3-(3-アミノベンジル)インドール-1-イル]-4-オキソ酢酸 (157mg)を得る。

mp : 178°C

NMR (CD₃OD-CDCl₃, δ) : 2. 82 (2H, t, J=6 Hz), 3. 22 (2H, t, J=6 Hz), 3. 96 (2H, s), 6. 6-6. 8 (3H, m), 7. 10 (1H, t, J=7. 5 Hz), 7. 2-7. 4 (3H, m), 7. 45 (1H, d, J=7. 5 Hz), 8. 38 (1H, d, J=7. 5 Hz)

【0106】 製造例48

4-[3-(3, 5-ジアミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸エチル (1. 99g)、ジ-*t*-ブチルジカルボネート (8. 30g) およびトリエチルアミン (0. 165g) のジクロロメタン (40m1) 中混合物を12時間還流する。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解する。溶液を1N塩酸、水、重炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (120g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) で溶出して、4-[3-(3, 5-ビス(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酢酸エチル (2. 34g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 22 (3H, t, J=7. 5 Hz), 1. 52 (18H, s), 2. 2-2. 4 (4H, m), 4. 12 (2H, q, J=7. 5 Hz), 4. 26 (2H, t, J=6 Hz), 6. 69 (2H, b r. s), 7. 3-7. 5 (3H, m), 7. 47 (1H, d, J=2 Hz), 7. 76 (1H, s), 7. 85 (1H, t, J=2 Hz), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0107】 製造例49

3-(3-アミノベンゾイル)インドール (1. 2g) のN, N-ジメチルホルムアミド (12m1) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (1. 77m1) およびビス(4-イソブチルフェニル)クロロメタン (1. 92g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5m1) 溶液を25°Cで加え、混合物を同温で14時間静置する。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル (50g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとクロロホルムの混合溶媒 (1:20) で溶出して、3-[3-ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール (1. 25g) を微黄色無定形粉末を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (12H, d, J=8 Hz), 1. 74-1. 98 (2H, m), 2. 46 (4H, d, J=8 Hz), 5. 48 (1H, s), 6. 75 (1H, d, J=8 Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 04-7. 42 (14H, m), 8. 40-8. 48 (1H, m), 8. 57 (1H, b r. s)

【0108】 製造例50

ビス(4-クロロフェニル)メタノール(2.0g)および四臭化炭素(5.2g)のテトラヒドロフラン(30m1)溶液にトリフェニルホスフィン(4.2g)を加える。混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を濾過後、溶媒を減圧下に除去する。残留物をn-ヘキサン(30m1)に溶解し、濾過する。濾液を濃縮し、残留物を減圧蒸留によって精製して、ビス(4-クロロフェニル)プロモメタンを油状物(2.43g)として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 6.20(1H, s), 7.2-7.4(8H, m) 10

【0109】製造例51

製造例48と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR(CDC1₃, δ) : 1.51(9H, s), 2.15-2.42(4H, m), 4.27(2H, t, J=7Hz), 7.30-7.55(7H, m), 7.64(1H, s), 7.83(1H, s), 8.40-8.50(1H, m)

(2) 4-[3-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ) : 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.52(9H, s), 2.17-2.40(4H, m), 4.12(2H, q, J=7Hz), 4.26(2H, t, J=7Hz), 6.71(1H, b r. s), 7.30-7.55(5H, m), 7.63-7.80(3H, m), 8.40-8.50(1H, m)

【0110】製造例52

4-[3-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸(296mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5m1)溶液を水素化ヒナトリウム(62mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2m1)中懸濁液に0℃で加える。混合物を20℃で1時間攪拌後、ヨウ化エチル(546mg)を加える。混合物を20℃で20時間攪拌後、酢酸エチルと0.1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(4:1)で溶出して、4-[3-[3-(N-エチル-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル(220mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 1.14-1.28(6H, m), 1.48(9H, s), 2.13-2.38(4H, m), 3.73(2H, q, J=7Hz), 4.11(2H, q, J=7Hz), 4.27(2H, J=7Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7, 6.2-7, 7.3(3H, s), 8.38-8.48(1

H, m)

【0111】製造例53

製造例52と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[3-(N-メチル-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸メチル

NMR(CDC1₃, δ) : 1.50(9H, s), 2.15-2.42(4H, m), 3.33(3H, s), 3.66(3H, s), 4.27(2H, t, J=7Hz), 7.30-7.52(5H, m), 7.56-7.70(2H, m), 7.76(1H, s), 8.40-8.50(1H, m)

【0112】製造例54

4-[3-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル(1.73mg)のテトラヒドロフラン(20m1)溶液を水素化ヒナトリウム(307mg)のテトラヒドロフラン(10m1)中懸濁液に0℃で加える。混合物を0℃で15分間攪拌後、ヨウ化メチル(1.64g)のテトラヒドロフラン(5m1)溶液を加える。混合物を0℃で2時間攪拌後、酢酸エチルと0.1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(3:1)で溶出して、4-[3-[3-(N-メチル-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル(1.03g)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.50(9H, s), 2.15-2.40(4H, m), 3.32(3H, s), 4.12(2H, q, J=7Hz), 4.27(2H, t, J=7Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.56-7.65(1H, m), 7.68(1H, s), 7.76(1H, s), 8.40-8.50(1H, m)

【0113】製造例55

4-[3-[3-(N-エチル-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル(220mg)の1,4-ジオキサン(2m1)溶液に4N塩化水素-1,4-ジオキサン(2m1)を0℃で加え、混合物を20℃で1時間攪拌する。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、4-[3-[3-(エチルアミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸エチル(157mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 1.21(3H, t, J=7Hz), 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.10-2.40(4H, m), 3.23(2H, q, J=7Hz), 4.10(2H, q, J=7Hz), 4.2

5 (2H, t, J=7 Hz), 6. 80-6. 90 (1 H, m), 7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 24-7. 50 (7H, m), 7. 63 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

【0114】製造例56

製造例55と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-(3-メチルアミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸メチル

NMR (CDCl₃, δ) : 2. 12-2. 40 (4 H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 66 (3H, s), 4. 25 (2H, t, J=7 Hz), 6. 84-7. 94 (1H, m), 7. 13-7. 50 (6H, m), 7. 63 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

(2) 4-[3-(3-メチルアミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 21 (3H, t, J=7 Hz), 2. 10-2. 38 (4H, m), 2. 88 (3H, s), 4. 10 (2H, q, J=7 Hz), 4. 25 (2H, t, J=7 Hz), 6. 77-6. 87 (1H, m), 7. 07-7. 18 (2H, m), 7. 23-7. 50 (4H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

【0115】製造例57

10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン (2. 44 g) のテトラヒドロフラン (25m1) 溶液にカリウムt-ブトキシド (2. 02 g) を0℃加える。混合物を同温で15分間攪拌後、3-(クロロメチル) 安息香酸メチル (3. 57 g) のテトラヒドロフラン (15m) 溶液を加える。混合物を25℃で1時間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルと0. 1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (40:1) で溶出して、3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イルメチル) 安息香酸メチル (1. 10 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 3. 24 (4H, s), 3. 39 (3H, s), 5. 00 (2H, s), 6. 80-6. 96 (2H, m), 7. 00-7. 15 (6 H, m), 7. 30 (1H, t, J=8 Hz), 7. 66 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 7. 83 (1H, dd, J=1, 1. 8 Hz), 8. 10 (1H, t, J=1 Hz)

【0116】製造例58

1N水酸化ナトリウム水溶液 (9m1) を3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イルメチル) 安息香酸メチル (1. 06 g) の1, 4-ジオキサン (25m1) -メタノール (15m1)

溶液に25℃で加える。混合物を25℃で3時間、次いで50℃で30分間攪拌する。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと0. 1N塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イルメチル) 安息香酸 (1. 01 g) を粉末として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 3. 26 (4H, s), 5. 02 (2H, s), 6. 85-6. 96 (2H, m), 7. 00-7. 20 (6H, m), 7. 32 (1H, t, J=8 Hz), 7. 64 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 7. 90 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 8. 17 (1H, t, J=1 Hz)

【0117】製造例59

5-ニトロ-2-フランカルボン酸 (2. 0 g) と塩化オキサリル (1. 4 m1) から常法によって調製した塩化5-ニトロ-2-フロイルのジクロロメタン (10m1) 溶液を塩化アルミニウム (1. 78 g) の懸濁液に25℃で加える。混合物を同温で30分間攪拌後、インドール (1. 49 g) のジクロロメタン (15m1) 溶液を25℃で加える。混合物を25℃で1時間攪拌後、氷水中に注ぐ。析出物を濾過し、水、酢酸エチルおよび熱エタノールで洗浄して、3-(5-ニトロ-2-フロイル) インドール (1. 08 g) を黄色粉末として得る。

mp : 311-312℃

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7. 2-7. 4 (2 H, m), 7. 5-7. 5 (1H, m), 7. 61 (1H, d, J=5 Hz), 7. 85 (1H, d, J=5 Hz), 8. 2-8. 4 (1H, m), 8. 57 (1H, m)

【0118】製造例60

フェノキサジン (2. 20 g) のテトラヒドロフラン (30m1) 溶液にカリウムt-ブトキシド (2. 69 g) を0℃で加える。混合物を同温で10分間攪拌後、3-(クロロメチル) 安息香酸メチル (2. 44 g) のテトラヒドロフラン (20m1) 溶液を加える。混合物を25℃で30分間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルと0. 1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (40:1-20:1) で溶出し、ヘキサンと酢酸エチルの混合物から再結晶して、3-(フェノキサジン-10-イルメチル) 安息香酸メチル (1. 12 g) を結晶として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 3. 92 (3H, s), 4. 82 (2H, s), 6. 26-6. 35 (2H, m), 6. 65-6. 75 (6H, m), 7. 37-7. 56 (2H, m), 7. 90-8. 05 (2H, m)

【0119】製造例61

フェノチアジン(1.00g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にカリウムt-ブトキシド(617mg)を0℃で加える。混合物を同温で20分間攪拌後、3-(クロロメチル)安息香酸メチル(1.02g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加える。混合物を25℃で3時間攪拌後、カリウムt-ブトキシド(1.02g)を加える。混合物を25℃で1時間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルと0.1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(40:1)で溶出して、3-(フェノチアジン-10-イルメチル)安息香酸t-ブチル(5.98mg)を結晶として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 1.60(9H, s), 5.13(2H, s), 6.63(2H, d, J=8Hz), 6.80-7.05(4H, m), 7.12(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.25-7.50(2H, m), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, broad. s)

【0120】製造例62

製造例28と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-(フェノキサジン-10-イルメチル)安息香酸

NMR(CDC1₃-CD₃OD=1:1, δ) : 4.84(2H, s), 6.34(2H, br. s), 6.65-6.75(6H, m), 7.38-7.55(2H, m), 7.92-8.06(2H, m)

(2) 3-(フェノチアジン-10-イルメチル)安息香酸

NMR(CDC1₃, δ) : 5.16(2H, s), 6.62(2H, d, J=8Hz), 6.80-7.06(4H, m), 7.12(2H, dd, J=1, 8Hz), 7.33-7.68(2H, m), 7.76-8.15(2H, m)

【0121】製造例63

製造例33と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-[3-(フェノキサジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール

NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.20(2H, s), 6.56-6.88(7H, m), 7.18-7.34(2H, m), 7.46-7.75(5H, m), 7.85(2H, d, J=2Hz), 8.20-8.35(1H, m)

(2) 3-[3-(フェノチアジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール

NMR(CDC1₃-CD₃OD=1:1, δ) : 5.23(2H, s), 6.70-7.85(17H, m), 8.32=8.40(1H, m)

【0122】製造例64

4,4'-ジクロロベンゾフェノン(2.51g)のイソプロピルアルコール(15ml)溶液に水素化硼素ナトリウム(0.45g)を加える。混合物を50℃で4時間攪拌後、希塩酸(60ml)中に注ぐ。有機層を酢酸エチル(20ml)で抽出し、水洗(30ml×2)する。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去して、ビス(4-クロロフェニル)メタノール(2.50g)を無色油状物として得る。

10 NMR(CDC1₃, δ) : 5.70(1H, s), 7.2-7.4(8H, m)

【0123】実施例1

4-[3-(3-アミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸(880mg)、塩化ビス(4-イソブチルフェニル)メチル(1.03g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.945g)のジクロロメタン(20ml)中混合物を25℃で一夜攪拌し、これに塩化ビス(4-イソブチルフェニル)メチル(170mg)とジイソプロピルエチルアミン(86mg)を加える。反応

20 混合物を25℃で3時間攪拌後、冷1N塩酸中に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(100g)クロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(50:1)で溶出し、ベンゼンから凍結乾燥して、4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸(820mg)を微黄色粉末として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 0.89(12H, d, J=7.5Hz), 1.85(2H, m), 2.17(2H, m), 2.28-2.50(6H, m), 4.20(2H, t, J=7.5Hz), 5.51(1H, s), 6.78(1H, br. d), 7.00-7.48(15H, m), 8.45(1H, m)

【0124】実施例2

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[4-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

NMR(CDC1₃, δ) : 0.92(12H, d, J=7.5Hz), 1.2-1.9(2H, m), 2.1

40 8(2H, 五重線, J=7.5Hz), 2.38(2H, t, J=7.5Hz), 2.45(4H, d, J=7.5Hz), 4.22(2H, t, J=7.5Hz), 5.54(1H, s), 6.55(2H, d, J=8Hz), 7.08(2H, d, J=8Hz), 7.22(2H, d, J=8Hz), 7.25-7.40(2H, m), 7.55(1H, s), 7.70(2H, d, J=8Hz), 8.30(1H, m)

【0125】実施例3

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

50 (1) 3-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニ

ル] メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イ
ル] プロピオニ酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 16 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 84 (2H, m), 2. 43 (4H, d, J = 7 Hz), 2. 80 (2H, t, J = 7 Hz), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 41 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 53 (1H, s), 6. 71 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 0-7. 4 (6H, m), 7. 10 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 25 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 54 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(2) 5-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 吉草酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 19 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 5-1. 7 (2H, m), 1. 7-2. 0 (4H, m), 2. 30 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 2. 45 (4H, d, J = 7 Hz), 4. 0-4. 2 (4H, m), 5. 53 (1H, s), 6. 71 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 09 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 25 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 0-7. 4 (6H, m), 7. 46 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(3) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]-5-クロロインドール-1-イル] 酪酸

mp : 150-152°C

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 85 (12H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 70-1. 95 (2H, m), 2. 05-2. 20 (2H, m), 2. 31 (2H, m), 2. 43 (4H, d, J = 7. 5 Hz), 4. 14 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 5. 50 (1H, s), 6. 70 (1H, d, J = 8 Hz), 6. 95-7. 04 (13H, m), 7. 45 (1H, s), 8. 41 (1H, s)

(4) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]-2-メチルインドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 85 (12H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 70-1. 93 (2H, m), 2. 00-2. 20 (2H, m), 2. 44-2. 52 (9H, m), 4. 19 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 5. 49 (1H, s), 6. 63-6. 75 (1H, m), 6. 92-7. 55 (15H, m)

(5) 4-[3-[3-ビス(3-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 78 (12H, d, J = 50

= 7. 5 Hz), 1. 50-1. 82 (2H, m), 1. 95-2. 18 (2H, m), 2. 18-2. 40 (6H, m), 4. 08 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 5. 42 (1H, s), 6. 61-6. 78 (1H, m), 6. 90-7. 38 (15H, m), 8. 28-8. 40 (1H, m)

(6) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)アミノメチル]ベンジル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 22 (3H, t, J = 6 Hz), 1. 82 (2H, m), 2. 12 (2H, 五重線, J = 6 Hz), 2. 26 (2H, t, J = 6 Hz), 2. 42 (4H, d, J = 7 Hz), 3. 95 (2H, s), 4. 0-4. 2 (2H, m), 4. 10 (2H, q, J = 6 Hz), 5. 40 (1H, s), 6. 36 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 6. 52 (1H, br. s), 6. 62 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 6. 76 (1H, s), 7. 06 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 22 (4H, d, J = 8 Hz), 6. 9-7. 4 (4H, m), 7. 48 (1H, d, J = 7. 5 Hz)

(7) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンジル]インドール-1-イル]-4-オキソ酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 87 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 82 (2H, m), 2. 41 (4H, d, J = 7 Hz), 2. 86 (2H, t, J = 6 Hz), 3. 18 (2H, t, J = 6 Hz), 3. 88 (2H, s), 5. 37 (1H, s), 6. 40 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 6. 46 (1H, br. s), 6. 61 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 0-7. 5 (13H, m), 8. 40 (1H, d, J = 7. 5 Hz)

(8) 4-[3-[5-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]-2-フロイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

(9) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (12H, d, J = 7. 5 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 8 Hz), 1. 85 (2H, m), 2. 2-2. 4 (4H, m), 2. 45 (4H, d, J = 8 Hz), 4. 08 (2H, q, J = 8 Hz), 4. 18 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 5. 52 (1H, s), 6. 72 (1H, d, J = 8 Hz), 7. 0-7. 5 (15H, m), 8. 45 (1H, m)

(10) 4-[3-[3-[1-(4-イソブチルフェニル)エチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 8. 43 (1H, m), 7. 45 (1H, s), 7. 0-7. 4 (10H, m), 6. 67 (1H, d, J=7. 5Hz), 4. 52 (1H, q, J=7Hz), 4. 20 (2H, m), 2. 43 (2H, d, J=7. 5Hz), 2. 35 (2H, m), 2. 1-2. 3 (2H, m), 1. 7-2. 0 (1H, m), 1. 51 (3H, d, J=7Hz), 0. 90 (6H, d, J=7. 5Hz)

(11) 4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)エチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 8. 30 (1H, m), 7. 70 (2H, d, J=9Hz), 7. 51 (1H, s), 7. 2-7. 5 (5H, m), 7. 10 (2H, d, J=9Hz), 6. 5-6. 7 (2H, m), 4. 56 (1H, q, J=7Hz), 4. 23 (2H, m), 2. 45 (2H, d, J=7. 5Hz), 2. 35 (2H, m), 1. 7-2. 0 (1H, m), 1. 60 (3H, d, J=7Hz), 0. 87 (6H, d, J=7. 5Hz)

(12) 4-[3-[3-[シアノ](4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酯酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 8. 5-8. 4 (1H, m), 7. 75 (1H, s), 7. 2-7. 6 (10H, m), 6. 9-7. 0 (1H, m), 5. 50 (1H, s), 4. 25 (2H, t, J=7Hz), 4. 05 (2H, q, J=7Hz), 2. 51 (2H, d, J=7Hz), 2. 2-2. 4 (4H, m), 1. 90 (1H, m), 1. 18 (3H, t, J=7Hz), 0. 92 (6H, d, J=7Hz)

(13) 4-[3-[3-[ベンジルオキシカルボニル](4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酯酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J=7Hz), 1. 20 (3H, t, J=7Hz), 1. 85 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 46 (2H, d, J=7Hz), 4. 08 (2H, q, J=7Hz), 4. 15-4. 3 (2H, m), 5. 15 (2H, s), 5. 17 (1H, s), 6. 7-6. 9 (1H, m), 7. 1-7. 5 (15H, m), 7. 50 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(14) 4-[3-[3-[ビス(4-クロロフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酯酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 22 (3H, t, J=7Hz), 2. 0-2. 4 (4H, m), 4. 0-4. 2 (4H, m), 5. 52 (1H, s), 6. 7-6. 8 (1H, m), 6. 95-7. 1 (1H, m), 7. 1-7. 5 (14H, m), 8. 4-8. 5 (1H,

m) (15) 4-[3-[3-[ベンジルオキシカルボニル](4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 87 (6H, d, J=7Hz), 1. 82 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 44 (2H, d, J=7Hz), 4. 20 (2H, t, J=7Hz), 5. 17 (2H, s), 5. 20 (1H, s), 6. 2-6. 3 (1H, m), 7. 0-7. 4 (15H, m), 7. 49 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0126】実施例4

4-[3-(3-アミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酯酸エチル (1. 0g)、塩化p-イソブチルベンジル (1. 56g) および炭酸カリウム (1. 18g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20mL) の混合物を100°Cで23時間加熱する。塩化p-イソブチルベンジル (0. 52g) と炭酸カリウム (0. 394g) をさらに加え、混合物を100°Cで30分間加熱する。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (100g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:4→1:3) で溶出して、4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルベンジル)アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酯酸エチル (1. 06g、化合物I) と4-[3-[3-(4-イソブチルベンジル)アミノベンゾイル]インドール-1-イル] 酯酸エチル (1. 84mg、化合物II)を得る。

化合物I

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (12H, d, J=7Hz), 1. 20 (3H, t, J=7Hz), 1. 84 (2H, m), 2. 10 (2H, 五重線, J=7Hz), 2. 23 (2H, t, J=7Hz), 2. 45 (4H, d, J=7Hz), 4. 0-4. 2 (4H, m), 4. 67 (4H, s), 6. 92 (1H, br. d, J=7. 5Hz), 7. 0-7. 5 (15H, m), 8. 4-8. 5 (1H, m)

化合物II

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J=7Hz), 1. 21 (3H, t, J=7Hz), 1. 85 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 46 (2H, d, J=7Hz), 4. 10 (2H, q, J=7Hz), 4. 21 (2H, t, J=7Hz), 4. 35 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 1-7. 5 (10H, m), 7. 57 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0127】実施例5

4-[3-(3-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酯酸 (500mg) のN, N-ジメチルホル

ムアミド (5 m l) 溶液を水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散液、136 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 m l) 中懸濁液に 25 ℃で加える。混合物を 25 ℃で 1 時間攪拌後、ビス (4-イソブチルフェニル) プロモメタン (1.11 g) のテトラヒドロフラン (10 m l) 溶液を 0 ℃で加える。混合物を 25 ℃で一夜攪拌後、酢酸エチルと 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (20 g) クロマトグラフィーに付し、2% メタノール - クロロホルムで溶出して、4-[3-[3-[ビス (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酢酸 (120 mg) を無色結晶として得る。

mp : 154-156 ℃

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 2.34 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.44 (4H, d, J = 8 Hz), 4.20 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.26 (1H, s), 6.90-7.40 (15H, m), 7.44 (1H, s), 8.37-8.45 (1H, m)

【0128】実施例6

実施例5と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[4-[ビス (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酢酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.79-1.98 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.30-2.50 (6H, m), 4.25 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.28 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 8.28-8.40 (1H, m)

(2) 4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酢酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J = 7.5 Hz), 1.69 (3H, d, J = 7.5 Hz), 1.75-1.98 (1H, m), 2.12-2.32 (2H, m), 2.32-2.52 (4H, m), 4.29 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.89 (2H, d, J = 8 Hz), 8.30-8.42 (1H, m)

【0129】実施例7

4-[3-(3-ヒドロキシベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル (984 mg)、2-プロモ-2-(4-イソブチルフェニル) 酢酸ベンジル (362 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (362 mg) のジクロロメタン (10 m l) 中混合物を 25 ℃で 20 時間攪拌し、次いで 70 時間還流する。混合物を酢酸エチルと 1N 塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル (20 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:4) で溶出して、4-[3-[3-[ベンジルオキシカルボニル] (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酢酸エチル (1.05 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.91 (6H, d, J = 7 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7 Hz), 1.75-1.98 (1H, m), 2.10-2.37 (4H, m), 2.48 (2H, d, J = 7 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, t, J = 7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.75 (1H, s), 7.08-7.55 (17H, m), 8.40-8.50 (1H, m)

【0130】実施例8

実施例7と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[4-[ベンジルオキシカルボニル] (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0.91 (6H, d, J = 7 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz), 1.88 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.50 (2H, d, J = 7 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, t, J = 7 Hz), 5.20 (2H, dd, J = 11 Hz), 5.37 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9 Hz), 7.2-7.5 (8H, m), 7.50 (2H, d, J = 9 Hz), 7.56 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 9 Hz), 8.40 (1H, m)

【0131】実施例9

3-[2,2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル] インドール (442 mg)、4-プロモ酢酸エチル (185 mg) および炭酸カリウム (360 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 m l) 中混合物を 20 ℃で 4 時間攪拌する。4-プロモ酢酸エチル (185 mg) と炭酸カリウム (120 mg) を加え、混合物を 20 ℃で 16 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルと 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (20 g) カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢

酸エチルの混合溶媒(10:1)で溶出して、4-[3-[3-[2,2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル(480mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ): 0.82(12H, d, J=7.5Hz), 1.18-1.48(3H, m), 1.70-1.94(2H, m), 2.15-2.50(8H, m), 3.45(2H, d, J=7.5Hz), 4.00-4.35(5H, m), 6.95-7.70(16H, m), 8.35-8.49(1H, m)

【0132】実施例10

実施例9と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[4-[2,2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ): 0.88(12H, d, J=7.5Hz), 1.16-1.32(3H, m), 1.72-1.92(2H, m), 2.08-2.58(8H, m), 3.36-3.54(4H, m), 4.03-4.32(3H, m), 6.98-7.18(10H, m), 7.29-7.48(3H, m), 7.51(1H, s), 7.63(2H, d, J=8.0Hz), 8.30-8.41(1H, m)

(2) 4-[3-[3-[1-(3-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ): 0.83(3H, d, J=8Hz), 0.85(3H, d, J=8Hz), 1.20(3H, t, J=8Hz), 1.65(3H, d, J=8Hz), 1.70-1.92(1H, m), 2.08-2.23(2H, m), 2.28(2H, t, J=8Hz), 2.44(2H, d, J=8Hz), 4.06-4.32(2H, m), 4.10(2H, q, J=8Hz), 5.36(1H, q, J=8Hz), 7.00-7.42(12H, m), 8.36-8.47(1H, m)

(3) 4-[3-[2,3-ジメチル-4-[1-(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ): 0.90(6H, d, J=8Hz), 1.20(3H, t, J=7Hz), 1.66(3H, d, J=8Hz), 1.73-1.97(1H, m), 2.10-2.25(2H, m), 2.28(2H, t, J=8Hz), 2.30(3H, s), 2.32(3H, s), 2.47(2H, d, J=8Hz), 4.10(2H, q, J=8Hz), 4.18(2H, t, J=8Hz), 5.34(1H, d, J=7Hz), 6.62(1H, d, J=10Hz), 7.10(1H, d, J=10Hz), 7.13(2H,

10

20

30

40

50

d, J=10Hz), 7.25-7.43(6H, m), 8.28-8.38(1H, m)

(4) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]-2-ブテン酸エチル

NMR(CDC1₃, δ): 0.88(12H, d, J=8Hz), 1.30(3H, t, J=7Hz), 1.73-1.96(2H, m), 2.44(4H, d, J=8Hz), 3.28(2H, dd, J=1, 7Hz), 4.20(2H, q, J=7Hz), 5.54(1H, s), 6.00(1H, dt, J=14, 7Hz), 6.73(1H, brd, J=8Hz), 7.0-7.4(14H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.76(1H, s), 8.36-8.44(1H, m)

(5) 4-[3-[3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-5-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ): 1.20(3H, t, J=8Hz), 2.08-2.22(2H, m), 2.30(2H, t, J=8Hz), 3.22(4H, s), 4.08(2H, q, J=8Hz), 4.20(2H, t, J=8Hz), 5.05(2H, s), 6.85-6.96(2H, m), 7.04-7.20(5H, m), 7.25-7.50(6H, m), 7.62(2H, t, J=8Hz), 7.86(1H, t, J=1Hz), 8.35-8.47(1H, m)

【0133】実施例11

4-[3-[3-(クロロメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル(42.1mg)、4-イソブチルアニリン(18.0mg)および炭酸カリウム(30.3mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中混合物を50℃で20時間、100℃で2.5時間加熱する。混合物を常法で処理し、薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。クロロホルム、ヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒(6:1:1)で溶出すると、4-[3-[3-(4-イソブチルフェニル)アミノメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル(23mg)が油状物として得られる。

【0134】実施例12

実施例11と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[3-[3-(イソブチルフェニル)アミノメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ): 0.85(6H, d, J=7Hz), 1.20(3H, t, J=7.5Hz), 1.81(1H, m), 2.1-2.3(2H, m), 2.3-2.5(4H, m), 4.08(2H, q, J=7.5Hz), 4.0-4.2(2H, m), 4.44(2H, s), 6.5-6.7(3H, m), 7.1

50

1 (1H, t, J=7. 5 Hz), 7. 3-7. 6 (6 H, m), 7. 77 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 85 (1H, broad s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0135】実施例13

4-[3-[3-(クロロメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸エチル (42. 5 mg)、4-イソブチルフェノール (18. 3 mg) および炭酸カリウム (30. 6 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 中混合物を100°Cで1時間、50°Cで10時間加熱する。混合物を常法で処理し、薄層シリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:2) で溶出すると、4-[3-[3-(4-イソブチルフェノキシメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸エチル (46. 7 mg) が油状物として得られる。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (6H, d, J=7 Hz), 1. 21 (3H, t, J=7 Hz), 1. 82 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 42 (2H, d, J=7 Hz), 4. 10 (2H, q, J=7 Hz), 4. 24 (2H, t, J=7 Hz), 5. 14 (2H, s), 6. 91 (2H, d, J=8 Hz), 7. 08 (2H, d, J=8 Hz), 7. 3-7. 5 (3H, m), 7. 5-7. 6 (2H, m), 7. 65 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 78 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 90 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0136】実施例14

実施例13と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[3-(3-イソブチルフェノキシメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸エチル
NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (6H, d, J=7 Hz), 1. 20 (3H, t, J=7 Hz), 1. 85 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 44 (2H, d, J=7 Hz), 4. 10 (2H, q, J=7 Hz), 4. 22 (2H, t, J=7 Hz), 5. 15 (2H, s), 6. 7-6. 9 (3H, m), 7. 1-7. 3 (1H, m), 7. 3-7. 6 (5H, m), 7. 65 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 78 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 80 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0137】実施例15

4-[3-(4-ヒドロキシベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸エチル (0. 50 mg)、1-ブロモ-2, 2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロパン (0. 74 g) および炭酸カリウム (0. 59 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中混合物を60°Cで20時間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルと0. 5 N塩酸の混合物に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥す

る。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (5:1) で溶出することによって、4-[3-[4-[2, 2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロピルオキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸エチル (376 mg) が油状物として得られる。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J=7 Hz), 1. 03 (9H, s), 1. 20 (3H, t, J=7. 5 Hz), 1. 74-1. 96 (1H, m), 2. 10-2. 35 (4H, m), 2. 45 (2H, d, J=7 Hz), 4. 10 (2H, q, J=7. 5 Hz), 4. 22 (2H, t, J=7 Hz), 4. 81 (1H, s), 6. 88 (2H, d, J=9 Hz), 7. 08 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 20-7. 45 (5H, m), 7. 51 (1H, s), 7. 70 (2H, d, J=9 Hz), 8. 31-8. 41 (1H, m)

【0138】実施例16

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)プロポキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (6H, d, J=7 Hz), 1. 02 (3H, t, J=7. 5 Hz), 1. 20 (3H, t, J=7. 5 Hz), 1. 75-2. 10 (3H, m), 2. 15-2. 35 (4H, m), 2. 46 (2H, d, J=7 Hz), 4. 10 (2H, q, J=7. 5 Hz), 4. 23 (2H, t, J=7 Hz), 5. 10 (1H, t, J=7 Hz), 6. 93 (2H, d, J=9 Hz), 7. 12 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 22-7. 45 (5H, m), 7. 53 (1H, s), 7. 75 (2H, d, J=9 Hz), 8. 32-8. 40 (1H, m)

【0139】実施例17

4-[3-[3, 5-ビス(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸エチル (300 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液、54 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 中懸濁液に0°Cで加える。混合物を同温で30分間攪拌後、塩化4-イソブチルベンジル (388 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を0°Cで加える。反応混合物を0°Cで3時間攪拌後、0. 1 N塩酸と酢酸エチルの混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水、重炭酸ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (25 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合物で溶出して、4-[3-[3, 5-ビス[N-(4-イソブチルベンジル)-N-t-ブ

トキシカルボニルアミノ] ベンゾイル] インドールー1-イル] 酪酸エチル (155 mg) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 86 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 22 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 40 (18H, s), 1. 7 - 1. 9 (1H, m), 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 2. 42 (4H, d, J = 7 Hz), 4. 11 (2H, q, J = 7. 5 Hz), 4. 21 (2H, t, J = 6 Hz), 4. 76 (4H, s), 7. 0 - 7. 2 (9H, m), 7. 3 - 7. 5 (3H, m), 7. 5 - 7. 7 (3H, m), 8. 4 - 8. 5 (1H, m)

【0140】実施例18

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (30 mg) を4-[3-[4-[(カルボキシ)(4-イソブチルフェニル)メトキシ]ベンゾイル]インドールー1-イル]酪酸エチル (70 mg)、4-イソブチルアニリン (20 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20 mg) のジクロロメタン (3 ml) 中混合物を加える。混合物を25°Cで4時間攪拌し、酢酸エチルと1N塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (5 g) クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、4-[3-[4-[(4-イソブチルフェニル)-[(4-イソブチルフェニル)カルバモイル]メチル]ベンゾイル]インドールー1-イル]酪酸エチル (85 mg) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 8 - 1. 0 (12H, m), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 83 (2H, m), 2. 1 - 2. 6 (8H, m), 4. 10 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 25 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 72 (1H, s), 7. 0 - 7. 6 (14H, m), 7. 82 (2H, d, J = 9 Hz), 8. 3 - 8. 5 (2H, m)

【0141】実施例19

実施例18と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[4-[(4-イソブチルフェニル)(フェニルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]インドールー1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 86 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 21 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 85 (1H, m), 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 2. 48 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 10 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 25 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 72 (1H, s), 7. 1 - 7. 6 (15H, m), 7. 83 (2H, d, J = 9 Hz), 8. 36 (2H, m)

(2) 4-[3-[4-[(4-イソブチルフェニル)(t-ブチルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]イ

ンドールー1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 21 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 87 (1H, m), 2. 1 - 2. 5 (4H, m), 2. 47 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 11 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 26 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 48 (1H, s), 6. 45 (1H, s), 7. 04 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 17 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 2 - 7. 5 (3H, m), 7. 42 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 55 (1H, s), 7. 83 (2H, d, J = 9 Hz), 8. 37 (1H, m)

(3) 4-[3-[4-[(4-イソブチルフェニル)(N,N-ジメチルカルボニル)メチル]ベンゾイル]インドールー1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 8 - 1. 0 (9H, m), 1. 13 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 38 (1H, m), 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 2. 49 (2H, d, J = 7 Hz), 3. 2 - 3. 5 (4H, m), 4. 12 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 26 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 90 (1H, s), 7. 10 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 20 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 2 - 7. 4 (3H, m), 7. 45 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 58 (1H, s), 7. 84 (2H, d, J = 9 Hz), 8. 40 (1H, m)

(4) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニル)[(4-イソブチルフェニル)カルバモイル]メチルアミノ]ベンゾイル]インドールー1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 7 - 2. 0 (2H, m), 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 2. 4 - 2. 5 (4H, m), 4. 0 - 4. 2 (4H, m), 4. 95 (1H, s), 6. 91 (1H, m), 7. 0 - 7. 5 (14H, m), 7. 53 (1H, s), 8. 4 - 8. 5 (1H, m), 8. 72 (1H, s)

(5) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニル)(フェニルカルバモイル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドールー1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 7 - 2. 0 (1H, m), 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 2. 45 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 0 - 4. 2 (4H, m), 4. 95 (1H, s), 6. 93 (1H, m), 7. 0 - 7. 5 (15H, m), 7. 53 (1H, s), 8. 4 - 8. 5 (1H, m), 8. 75 (1H, s)

(6) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニル)(t-ブチルカルバモイル)メチルアミノ]ベンゾイ

ル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 86 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 29 (9H, s), 1. 83 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 45 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 25 (2H, m), 4. 80 (1H, s), 6. 38 (1H, s), 6. 93 (1H, m), 7. 0-7. 5 (10H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(7) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル](ジエチルカルバモイル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 85 (6H, d, J = 7 Hz), 0. 92 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 08 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 81 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 42 (2H, d, J = 7 Hz), 3. 2-3. 5 (4H, m), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 23 (2H, m), 5. 30 (1H, s), 6. 88 (1H, m), 7. 0-7. 5 (10H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(8) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル][4-イソブチルフェニル]カルバモイル]メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル
NMR (CDCl₃, δ) : 0. 82-0. 95 (12H, m), 1. 19 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 70-1. 95 (2H, m), 2. 08-2. 35 (4H, m), 2. 38-2. 50 (4H, m), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 19 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 70 (1H, s), 7. 05-7. 22 (5H, m), 7. 29-7. 56 (1H, m), 8. 36-8. 48 (1H, m)

(9) 4-[3-[3-(4-イソブチルフェニル)(フェニルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 18 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 72-1. 96 (2H, m), 2. 08-2. 35 (4H, m), 2. 46 (2H, t, J = 7 Hz), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 18 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 71 (1H, s), 7. 08-7. 62 (17H, m), 8. 38, 8. 50 (2H, m)

(10) 4-[3-[3-(t-ブチルカルバモイル)(4-イソブチルフェニル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 35 (9H, s), 1. 75-1. 97 (1H, m), 2. 12-2. 37 (4H, m), 2. 45 (2H,

d, J = 7 Hz), 4. 09 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 25 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 46 (1H, s), 6. 52 (1H, s), 7. 07-7. 19 (3H, m), 7. 30-7. 48 (8H, m), 7. 51 (1H, s), 8. 37-8. 47 (1H, m)

(11) 4-[3-[3-(ジエチルカルバモイル)(4-イソブチルフェニル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

10 NMR (CDCl₃, δ) : 0. 83-0. 98 (9H, m), 1. 08 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 21 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 75-1. 98 (1H, m), 2. 12-2. 38 (4H, m), 2. 48 (2H, d, J = 7 Hz), 3. 26-3. 45 (4H, m), 4. 10 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 27 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 92 (1H, s), 7. 13-7. 50 (11H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

【0142】実施例20

4-[3-[4-[3-[4-イソブチルオキシカルボニル](4-イソブチルフェニル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル (0. 36g) を1, 4-ジオキサン (10mL) とエタノール (10mL) の混合物に溶解し、10%パラジウム炭 (0. 2g) を加える。混合物を水素気圧下25℃で2時間攪拌する。触媒を除去し、溶媒を留去して、4-[3-[4-[3-[4-カルボキシ](4-イソブチルフェニル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル (0. 23g) を粉末として得る。

20 NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 88 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 50 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 29 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 70 (1H, s), 7. 06 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 20 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 2-7. 5 (3H, m), 7. 52 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 58 (1H, s), 7. 82 (2H, d, J = 9 Hz), 8. 38 (1H, m)

【0143】実施例21

実施例20と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-[4-カルボキシ](4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 21 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 35 (1H, m), 4. 1-4. 3 (2H, m), 5. 06 (1H, s), 6. 75-6. 9 (1H, m), 7. 0-7. 5 (10H, m), 7. 60 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(2) 4-[3-[3-[4-カルボキシ](4-イソ

ブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 22 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 76 - 1. 98 (1H, m), 2. 15 - 2. 36 (2H, m), 2. 38 - 2. 55 (4H, m), 4. 02 - 4. 36 (4H, m), 5. 62 (1H, s), 7. 16 - 7. 60 (12H, m), 8. 46 - 8. 56 (1H, m)

【0144】実施例22

3-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]プロピオニ酸エチルの1, 4-ジオキサン(8mL)-メタノール(2mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、混合物を25°Cで5時間攪拌する。有機溶媒を留去し、残留物を1N塩酸で酸性(pH2)とし、酪酸エチルで抽出する。抽出物を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(20g)クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、3-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]プロピオニ酸(375mg)を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 82 (2H, m), 2. 42 (4H, d, J = 7 Hz), 2. 85 (2H, t, J = 6 Hz), 4. 38 (2H, t, J = 6 Hz), 5. 52 (1H, s), 6. 71 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 0 - 7. 4 (6H, m), 7. 08 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 25 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 52 (1H, s), 8. 4 - 8. 5 (1H, m)

【0145】実施例23

実施例22と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 5-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]吉草酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 87 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 5 - 1. 7 (2H, m), 1. 7 - 2. 0 (4H, m), 2. 34 (2H, t, J = 6 Hz), 2. 44 (4H, d, J = 7 Hz), 4. 10 (2H, t, J = 6 Hz), 5. 5 (1H, s), 6. 71 (1H, b r. d, J = 7. 5 Hz), 7. 0 - 7. 4 (6H, m), 7. 10 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 25 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 48 (1H, s), 8. 4 - 8. 5 (1H, m)

(2) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンジル]インドール-1-イル]酪酸

NMR (CDCl₃, δ), 0. 88 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 39 (18H, s), 1. 81 (2H, m), 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 2. 42 (4H, d, J = 7 Hz), 4. 23 (2H, t, J = 6 Hz), 4. 75 (4H, s), 7. 0 - 7. 2 (9H,

= 7 Hz), 1. 82 (2H, m), 2. 12 (2H, 五重線, J = 6 Hz), 2. 32 (2H, t, J = 6 Hz), 2. 42 (4H, d, J = 7 Hz), 3. 96 (1H, s), 4. 12 (1H, t, J = 6 Hz), 5. 39 (1H, s), 6. 34 (1H, dd, J = 1, 7. 5 Hz), 6. 49 (1H, b r. s), 6. 61 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 6. 76 (1H, s), 6. 9 - 7. 4 (4H, m), 7. 05 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 20 (4H, d, J = 8 Hz), 7. 48 (1H, d, J = 7. 5 Hz)

(3) 4-[3-[3-[4-イソブチルベンジル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 84 (1H, m), 2. 17 (2H, 五重線, J = 7 Hz), 2. 35 (2H, t, J = 7 Hz), 2. 45 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 21 (2H, t, J = 7 Hz), 4. 33 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 0 - 7. 4 (10H, m), 7. 55 (1H, s), 8. 4 - 8. 5 (1H, m)

(4) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル]アミノメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 80 (1H, m), 2. 1 - 2. 3 (4H, m), 2. 39 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 27 (2H, t, J = 6 Hz), 4. 37 (2H, s), 6. 76 (2H, d, J = 8 Hz), 7. 02 (2H, d, J = 8 Hz), 7. 2 - 7. 6 (6H, m), 7. 78 (1H, d, J = 7 Hz), 7. 90 (1H, s), 8. 4 - 8. 5 (1H, m)

(5) 4-[3-[3-[3-イソブチルフェニル]アミノメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 82 (1H, m), 2. 1 - 2. 3 (4H, m), 2. 39 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 23 (2H, t, J = 6 Hz), 4. 39 (2H, s), 6. 5 - 6. 7 (3H, m), 7. 13 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 7. 2 - 7. 6 (6H, m), 7. 76 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 88 (1H, b r. s), 8. 4 - 8. 5 (1H, m)

(6) 4-[3-[3, 5-ビス[N-(4-イソブチルベンジル)-N-t-ブトキシカルボニルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 86 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 39 (18H, s), 1. 81 (2H, m), 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 2. 42 (4H, d, J = 7 Hz), 4. 23 (2H, t, J = 6 Hz), 4. 75 (4H, s), 7. 0 - 7. 2 (9H,

m), 7. 2-7. 5 (3H, m), 7. 49 (2H, d, J=2 Hz), 7. 59 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(7) 4-[3-[5-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]-2-フロイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 81 (12H, d, J=7 Hz), 1. 71 (2H, m), 1. 9-2. 0 (2H, m), 2. 0-2. 2 (2H, m), 2. 30 (4H, d, J=7 Hz), 4. 30 (2H, m), 6. 12 (1H, d, J=8 Hz), 6. 76 (4H, d, J=8 Hz), 7. 00 (4H, d, J=8 Hz), 7. 3-7. 5 (5H, m), 7. 8-7. 9 (1H, m), 7. 93 (1H, s), 8. 5-8. 6 (1H, m)

(8) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (12H, d, J=7. 5 Hz), 1. 85 (2H, m), 2. 17 (2H, m), 2. 28-2. 50 (6H, m), 4. 20 (2H, t, J=7. 5 Hz), 5. 51 (1H, s), 6. 78 (1H, b r. d), 7. 00-7. 48 (15H, m), 8. 45 (1H, m)

(9) 4-[3-[3-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 82 (12H, d, J=7. 5 Hz), 1. 65-1. 96 (2H, m), 2. 10-2. 30 (2H, m), 2. 30-2. 45 (6H, m), 3. 39 (2H, d, J=7. 5 Hz), 4. 15-4. 32 (3H, m), 7. 00 (4H, d, J=8. 0 Hz), 7. 10 (4H, d, J=8. 0 Hz), 7. 18-7. 48 (6H, m), 7. 48-7. 62 (2H, m), 8. 30-8. 42 (1H, m)

(10) 4-[3-[4-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (12H, d, J=7. 5 Hz), 1. 70-1. 92 (2H, m), 2. 10-2. 30 (2H, m), 2. 30-2. 50 (6H, m), 3. 38 (2H, d, J=7. 5 Hz), 4. 10-4. 34 (3H, m), 6. 93-7. 18 (10H, m), 7. 28-7. 45 (3H, m), 7. 50 (1H, s), 7. 62 (2H, d, J=8. 0 Hz), 8. 30-8. 40 (1H, m)

(11) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルベンジル)アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (12H, d, J=7 Hz), 1. 84 (2H, m), 2. 11 (2H, 五重線, J=7 Hz), 2. 30 (2H, t, J=7 Hz), 2. 44 (4H, d, J=7 Hz), 4. 10 (2H, t, J=7 Hz), 4. 66 (4H, s), 6. 91 (1H, b r. d, J=7. 5 Hz), 7. 1-7. 5 (15H), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(12) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル]メチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J=7 Hz), 1. 81 (1H, m), 2. 19 (2H, 五重線, J=7 Hz), 2. 3-2. 5 (4H, m), 4. 24 (2H, t, J=7 Hz), 5. 13 (2H, s), 6. 89 (2H, d, J=8 Hz), 7. 06 (2H, d, J=8 Hz), 7. 3-7. 5 (3H, m), 7. 5-7. 6 (2H, m), 7. 62 (1H, b r. d, J=7. 5 Hz), 7. 77 (1H, b r. d, J=7. 5 Hz), 7. 88 (1H, b r. s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(13) 4-[3-[3-[3-イソブチルフェノキシ]メチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J=7 Hz), 1. 84 (1H, m), 2. 18 (2H, 五重線, J=7 Hz), 2. 36 (2H, t, J=7 Hz), 2. 44 (2H, d, J=7 Hz), 4. 22 (2H, t, J=7 Hz), 5. 14 (2H, s), 6. 7-6. 9 (3H, m), 7. 1-7. 3 (1H, m), 7. 3-7. 6 (5H, m), 7. 63 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 77 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 88 (1H, b r. s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(14) 4-[3-[4-[2, 2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロピルオキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 87 (6H, d, J=7 Hz), 1. 02 (9H, s), 1. 83 (1H, m), 2. 18 (2H, m), 2. 38 (2H, m), 2. 43 (2H, d, J=7 Hz), 4. 21 (2H, t, J=7 Hz), 4. 79 (1H, s), 6. 88 (2H, d, J=8 Hz), 7. 07 (2H, d, J=8 Hz), 7. 21 (2H, d, J=8 Hz), 7. 2-7. 5 (3H, m), 7. 52 (1H, s), 7. 70 (2H, d, J=8 Hz), 8. 32 (1H, m)

(15) 4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)プロポキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J=7 Hz), 1. 00 (3H, t, J=7. 5 Hz), 1. 75-2. 10 (3H, m), 2. 12-2. 28 (2H, m), 2. 32-2. 50 (4H, m), 4.

81

2.3 (2H, t, J=7 Hz), 5.08 (1H, t, J=7 Hz), 6.92 (2H, d, J=9 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13-7.45 (5H, m), 7.54 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=9 Hz), 8.38-8.48 (1H, m)

(16) 4-[3-[3-[1-(3-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.70 (3H, d, J=8 Hz), 0.74 (3H, d, J=8 Hz), 1.60 (3H, d, J=8 Hz), 1.62-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40 (2H, d, J=8 Hz), 4.30 (2H, m), 5.58 (1H, q, J=8 Hz), 7.00-7.45 (10H, m), 7.75 (1H, d, J=8 Hz), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=2.8 Hz)

(17) 4-[3-[2,3-ジメチル-4-[(1-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.85 (6H, d, J=8 Hz), 1.58 (3H, d, J=7 Hz), 1.70-2.05 (3H, m), 2.18 (3H, s), 2.19-2.23 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.44 (2H, d, J=8 Hz), 4.24 (2H, q, J=8 Hz), 5.52 (1H, q, J=7 Hz), 6.78 (1H, d, J=10 Hz), 7.10 (1H, d, J=10 Hz), 7.16 (2H, d, J=10 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=10 Hz), 7.61 (1H, d, J=10 Hz), 7.61 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=2.10 Hz)

(18) 4-[3-[4-[(4-イソブチルフェニル)[(4-イソブチルフェニル)カルバモイル]メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 8.3-8.4 (2H, m), 7.83 (2H, d, J=9 Hz), 7.0-7.6 (14H, m), 5.71 (1H, s), 4.25 (2H, t, J=7 Hz), 2.1-2.6 (8H, m), 1.83 (2H, m), 0.8-1.0 (12H, m)

(19) 4-[3-[4-[(4-イソブチルフェニル)(フェニルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 2.1-2.5 (4H, m), 2.45 (2H, d, J=7 Hz), 4.25 (2H, t, J=7 Hz), 5.73 (1H, s), 7.0-7.6 (15H, m), 7.82 (2H, d,

82

J=9 Hz), 8.38 (2H, m)

(20) 4-[3-[4-[(4-イソブチルフェニル)(t-ブチルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.35 (9H, s), 1.86 (1H, m), 2.1-2.5 (4H, m), 2.48 (2H, d, J=7 Hz), 4.28 (2H, t, J=7 Hz), 5.50 (1H, s), 6.45 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9 Hz), 7.17 (2H, d, J=9 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.42 (2H, d, J=9 Hz), 7.55 (1H, s), 7.83 (2H, d, J=9 Hz), 8.37 (1H, m)

(21) 4-[3-[4-[(4-イソブチルフェニル)(ジエチルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.10 (3H, t, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.50 (2H, d, J=7 Hz), 3.2-3.5 (4H, m), 4.26 (2H, t, J=7 Hz), 5.96 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=9 Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.43 (2H, d, J=9 Hz), 7.55 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=9 Hz), 8.39 (1H, m)

(22) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニル)[(4-イソブチルフェニル)カルバモイル]メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.85 (12H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 4.1-4.3 (2H, m), 5.25 (1H, d, J=7 Hz), 6.60 (1H, d, J=7 Hz), 6.9-7.7 (14H, m), 7.86 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=7 Hz), 10.30 (1H, s)

(23) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニル)(フェニルカルバモイル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.85 (6H, m), 1.72 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.42 (2H, d, J=7 Hz), 4.1-4.3 (2H, m), 5.25 (1H, d, J=7 Hz), 6.60 (1H, d, J=7 Hz), 6.9-7.7 (15H, m), 7.88 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=7 Hz), 10.38 (1H, s)

(24) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニ

ル) (t-ブチルカルバモイル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 8. 48 (1H, m), 7. 64 (1H, s), 7. 1-7. 5 (10H, m), 6. 83 (1H, m), 4. 87 (1H, s), 4. 2-4. 4 (2H, m), 2. 49 (2H, d, J=7Hz), 2. 1-2. 4 (4H, m), 1. 85 (1H, m), 1. 30 (9H, s), 8. 89 (6H, d, J=7Hz)

(25) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニル) (ジエチルカルバモイル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 85 (6H, d, J=7Hz), 1. 02 (3H, t, J=7Hz), 1. 23 (3H, t, J=7Hz), 1. 82 (1H, m), 2. 0-2. 4 (4H, m), 2. 43 (2H, d, J=7Hz), 3. 1-3. 7 (4H, m), 4. 3-4. 5 (2H, m), 5. 43 (1H, s), 6. 93 (1H, m), 7. 1-7. 5 (10H, m), 7. 58 (1H, s), 8. 48 (1H, m)

(26) 4-[3-[3-[(シアノ) (4-イソブチルフェニル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (6H, d, J=7Hz), 1. 87 (1H, m), 2. 1-2. 5 (4H, m), 2. 50 (2H, d, J=7Hz), 4. 26 (2H, t, J=7Hz), 5. 43 (1H, s), 6. 93 (1H, m), 7. 1-7. 5 (10H, m), 7. 75 (1H, s), 8. 45 (1H, m)

(27) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニル) [(4-イソブチルフェニル) カルバモイル] メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 80-0. 94 (12H, m), 1. 68-1. 95 (2H, m), 2. 22-2. 36 (4H, m), 2. 38-2. 50 (4H, m), 4. 28 (2H, t, J=7Hz), 5. 91 (1H, s), 7. 04-7. 60 (16H, m), 8. 36-8. 50 (1H, m)

(28) 4-[3-[3-[(4-イソブチルフェニル) (フェニルカルバモイル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J=7Hz), 1. 72-1. 95 (1H, m), 2. 10-2. 37 (6H, m), 2. 45 (2H, d, J=7Hz), 4. 26 (2H, t, J=7Hz), 5. 88 (1H, s), 7. 08-7. 60 (17H, m), 8. 40-8. 50 (2H, m)

(29) 4-[3-[3-[(t-ブチルカルバモイル) (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J=7Hz), 1. 32 (9H, s), 1. 74-1. 95 (1H, m), 2. 18-2. 38 (4H, m), 2. 45 (2H, d, J=7Hz), 4. 39 (2H, t, J=7Hz), 5. 81 (1H, s), 6. 53 (1H, s), 7. 10-7. 20 (3H, m), 7. 30-7. 53 (8H, m), 7. 63 (1H, s), 8. 46-8. 56 (1H, m)

(30) 4-[3-[3-[(ジエチルカルバモイル) (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 82-1. 02 (9H, m), 1. 10 (3H, t, J=7Hz), 1. 22-1. 96 (1H, m), 2. 10-2. 37 (4H, m), 2. 45 (2H, d, J=7Hz), 3. 28-3. 50 (4H, m), 4. 40 (2H, t, J=7Hz), 6. 12 (1H, s), 7. 10-7. 22 (3H, m), 7. 28-7. 50 (8H, m), 7. 60 (1H, s), 8. 43-8. 53 (1H, m)

(31) (E)-4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル]-2-ブテン酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 83 (12H, d, J=8Hz), 1. 62-1. 90 (21H, m), 2. 38 (4H, d, J=8Hz), 3. 27 (2H, d, J=7Hz), 5. 65 (1H, d, J=7Hz), 6. 24 (1H, dt, J=14, 7Hz), 6. 87 (1H, d, J=8Hz), 6. 97 (1H, d, J=8Hz), 7. 05-7. 50 (13H, m), 7. 78 (1H, d, J=8Hz), 8. 24 (1H, d, J=8Hz)

(32) 4-[3-[3-[ビス(4-クロロフェニル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 2. 0-2. 4 (4H, m), 4. 18 (2H, t, J=7Hz), 5. 50 (1H, s), 6. 7-6. 8 (1H, m), 7. 00 (1H, s), 7. 1-7. 5 (14H, m), 8. 35-8. 45 (1H, m)

(33) 4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[1-(4-イソブチルフェニル) プロピル] アミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酯酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 87 (6H, d, J=7Hz), 1. 05 (3H, t, J=7Hz), 1. 7-1. 9 (1H, m), 2. 0-2. 2 (4H, m), 2. 3-2. 5 (4H, m), 4. 08 (2H, t, J=7Hz), 4. 37 (2H, d, J=8Hz), 5. 04 (1H, t, J=7Hz), 7. 0-7. 4 (17H, m), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(34) 4-[3-[3-[N-[1-(4-イソブ

チルフェニル) プロピル-N-エチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0.89 (6H, d, J=7Hz), 0.95-1.10 (6H, m), 1.75-2.41 (2H, m), 2.46 (2H, d, J=7Hz), 3.27 (2H, q, J=7Hz), 4.50 (2H, t, J=7Hz), 4.90 (2H, t, J=7Hz), 7.05-7.60 (10H, m), 7.62 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.30-8.40 (1H, m)

(35) 4-[3-[3-[N-[1-(4-イソブチルフェニル) プロピル]-N-メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 0.98 (3H, t, J=7Hz), 1.72-2.28 (5H, m), 2.30-2.50 (4H, m), 2.75 (3H, s), 4.23 (2H, t, J=7Hz), 4.89 (1H, t, J=7Hz), 6.97-7.48 (11H, m), 7.62 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(36) 4-[3-[3-[N-[2,2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル) プロピル]-N-メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.87 (6H, d, J=7Hz), 1.17 (9H, s), 1.72-1.94 (1H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.32-2.47 (4H, m), 2.90 (3H, s), 4.24 (2H, t, J=7Hz), 4.79 (1H, s), 6.98-7.46 (11H, m), 7.62 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(37) 4-[3-[3-[N-[ビス(4-イソブチルフェニル) メチル]-N-メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (12H, d, J=7Hz), 1.73-1.97 (2H, m), 2.07-2.26 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7Hz), 2.45 (4H, d, J=7Hz), 2.78 (3H, s), 4.20 (7H, t, J=7Hz), 6.19 (1H, s), 6.90-7.20 (10H, m), 7.25-7.42 (5H, m), 7.54 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(38) 4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[1-(4-イソブチルフェニル)エチル]アミノ]ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.59 (3H, d, J=7Hz), 1.70-1.94 (1H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.31 (2H, t, J=7Hz), 2.42 (2H, d, J=7Hz), 3.95-4.22 (2H, m), 4.48 (2H, s), 5.34 (1H,

q, J=7Hz), 6.90-7.42 (17H, m), 8.38-8.48 (1H, m)

(39) 4-[3-[3-(10.11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-イル)-メチル]ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.9-2.1 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=8Hz), 3.60 (4H, s), 4.30 (2H, t, J=8Hz), 5.05 (2H, s), 6.89 (2H, t, J=8Hz), 7.04-7.70 (12H, m), 7.82 (2H, d, J=10Hz), 8.26 (1H, dd, J=1, 10Hz)

[0146] 実施例24

4-[3-[3-[N-[1-(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸

(3.60g) のエタノール(30mL) 溶液に重炭酸ナトリウム水溶液(7mL) を加える。濾過後、溶媒を減圧下に除去して、4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸ナトリウム(3.68g) を黄色固体として得る。

mp: 118-125°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.83 (12H, d, J=7.5Hz), 1.78 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.38 (4H, d, J=7.5Hz), 4.25 (2H, m), 5.65 (1H, d, J=7.5Hz), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 7.35 (2H, d, J=8Hz), 7.1-7.3 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.25 (1H, m)

[0147] 実施例25

4-[3-[3-[5-ビス[N-(4-イソブチルベンジル)-N-t-ブトキシカルボニルアミノ]ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸(1.02g) のトルエン(10mL) 溶液に4N塩化水素-1,4-ジオキサン(30mL) を25°Cで加える。混合物を25°Cで1時間攪拌後、ヘキサンを加える。析出物を濾過し、イソプロピルエーテルとヘキサンで洗浄して、4-[3,5-ビス[(4-イソブチルベンジル)アミノ]ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸2塩酸塩(6.88mg) を白色粉末として得る

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.82 (12H, d, J=7Hz), 1.79 (2H, m), 2.02 (2H, 五重線, J=6Hz), 2.26 (2H, t, J=6Hz), 2.42 (4H, d, J=7Hz), 4.28 (2H, t, J=6Hz), 4.35 (4H, s), 6.78 (1H, b.r.s), 6.91 (2H, b.r.s), 7.14 (4H, d, J=8Hz), 7.33 (4H, d, J=8Hz), 7.2-7.5 (2H, m)

H, m), 7. 65 (1H, m), 7. 92 (1H, s), 8. 23 (1H, m)

【0148】実施例26

鉱油中60%水素化ナトリウム(0.13g)を4-[3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸(0.47g)のN,N-ジメチルホルムアミド(7m1)溶液に加える。混合物を0℃で1時間攪拌する。この混合物に臭化ベンジル(0.95g)を加え混合物を室温で20時間攪拌する。混合物を冰水-0.5N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル(30g)クロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(5:1)で溶出して、4-[3-[3-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(325mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 1. 42 (9H, s), 2. 12-2. 43 (4H, m), 4. 21 (2H, t, J=7Hz), 4. 90 (2H, s), 5. 10 (2H, s), 7. 17-7. 47 (15H, m), 7. 5-7. 8 (3H, m), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0149】実施例27

4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸(150mg)とジイソロビルエチルアミン(129mg)のジクロロメタン(3m1)溶液に臭化ベンジル(171mg)を加える。混合物を室温で3日間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶解する。溶液を0.5N塩酸と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲル(10g)クロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(5:1)で溶出して、4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(30mg)を粉末として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 0. 83 (12H, d, J=7Hz), 1. 6-1. 9 (2H, m), 2. 0-2. 15 (2H, m), 2. 28 (2H, t, J=7Hz), 2. 39 (4H, d, J=7Hz), 4. 00 (2H, t, J=7Hz), 4. 62 (2H, s), 5. 09 (2H, s), 6. 38 (1H, s), 6. 9-7. 4 (26H, m), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0150】実施例28

1, 4-ジオキサン中4N塩酸(2m1)を4-[3-[3-[N-ベンジル-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(0.31g)の1, 4-ジオキサン(2m1)溶液に加える。混合物を室温で1時間攪拌後、濃縮

10

20

30

40

50

する。残留物を酢酸エチルに溶解する。溶液を重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-[3-(3-ベンジルアミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸ベンジル(258mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 2. 1-2. 3 (2H, m), 2. 37 (2H, t, J=7Hz), 4. 17 (2H, t, J=7Hz), 4. 39 (2H, s), 5. 08 (2H, s), 6. 8-6. 9 (1H, m), 7. 1-7. 45 (16H, m), 7. 49 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0151】実施例29

4-[3-(3-ベンジルアミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸ベンジル(88mg)とジイソロビルエチルアミン(45mg)のジクロロメタン(3m1)溶液に1-プロモ-1-(4-イソブチルフェニル)プロパン(90mg)のジクロロメタン(1m1)溶液を加える。混合物を室温で24時間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶解する。溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲル(5g)クロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(4:1)で溶出して、4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]アミノ]ベンジル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(30mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ) : 0. 85 (6H, d, J=7Hz), 1. 03 (3H, t, J=7Hz), 1. 7-1. 9 (1H, m), 2. 0-2. 2 (4H, m), 2. 31 (2H, t, J=7Hz), 2. 41 (2H, d, J=7Hz), 4. 06 (2H, t, J=7Hz), 4. 37 (2H, d, J=8Hz), 5. 0-5. 1 (3H, m), 7. 0-7. 4 (22H, m), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0152】実施例30

実施例29と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-[N-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-N-エチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J=7Hz), 0. 95-1. 08 (6H, m), 1. 22 (3H, t, J=7Hz), 1. 72-2. 47 (7H, m), 2. 45 (2H, d, J=7Hz), 3. 20 (2H, q, J=7Hz), 4. 11 (2H, q, J=7Hz), 4. 23 (2H, t, J=7Hz), 4. 91 (1H, t, J=7Hz), 6. 97-7. 50 (1H, m), 7. 63 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

(2) 4-[3-[3-[N-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]ベンゾイ

ル] インドール-1-イル] 酪酸メチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 89 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 00 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 74 - 2. 38 (7H, m), 2. 43 (2H, d, J = 7 Hz), 2. 75 (3H, s), 3. 65 (3H, s), 4. 22 (2H, t, J = 7 Hz), 4. 91 (1H, t, J = 7 Hz), 6. 98 - 7. 45 (11H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 40 - 8. 50 (1H, m)

(3) 4-[3-[3-[N-[2, 2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 14 - 1. 28 (9H, m), 1. 72 - 1. 95, (1H, m), 2. 10 - 2. 36 (4H, m), 2. 42 (2H, d, J = 7 Hz), 2. 90 (1H, s), 4. 10 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 23 (2H, t, J = 7 Hz), 4. 79 (1H, s), 6. 98 - 7. 47 (11H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 40 - 8. 50 (1H, m)

(4) 4-[3-[3-[N-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]-N-メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 90 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 75 - 1. 98 (2H, m), 2. 08 - 2. 34 (4H, m), 2. 46 (4H, d, J = 7 Hz), 2. 79 (3H, s), 4. 03 - 4. 26 (4H, m), 6. 19 (1H, s), 6. 92 - 7. 20 (10H, m), 7. 25 - 7. 45 (5H, m), 7. 55 (1H, s), 8. 40 - 8. 50 (1H, m)

(5) 4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[1-(4-イソブチルフェニル)エチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 61 (3H, d, J = 7 Hz), 1. 72 - 1. 95 (1H, m), 2. 00 - 2. 20 (2H, m), 2. 30 (2H, t, J = 7 Hz), 2. 43 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 04 (2H, m), 4. 47 (2H, s), 5. 09 (2H, s), 5. 35 (1H, t, J = 7 Hz), 1. 9 - 7. 4 (22H, m), 8. 38 - 8. 48 (1H, m)

【0153】実施例31

4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(24mg)をメタノール(3mL)と1, 4-ジオキサン(3mL)の混合物に溶解し、10%パラジウム炭(12mg)を加える。混合物を水素雰囲気下室温で5時間攪拌する。触媒

を濾去し、濾液を濃縮する。残留物をシリカゲル(2g)クロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(50:1)で溶出して、4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸を粉末として得る(14mg)。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 82 (12H, d, J = 7 Hz), 1. 7 - 1. 9 (2H, m), 2. 0 - 2. 2 (2H, m), 2. 2 - 2. 45 (6H, m), 4. 03 (2H, t, J = 7 Hz), 4. 63 (2H, s), 6. 38 (1H, s), 6. 9 - 7. 4 (21H, m), 8. 4 - 8. 5 (1H, m)

【0154】実施例32

4-[3-(3-アミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸(0. 32g)をビス(トリメチルシリル)アセトアミド(0. 25mL)のジクロロメタン(10mL)溶液に室温で溶解する。この溶液に塩化ヘキサメチレンイミノカルボニル(0. 48g)を加える。溶液を3時間還流後、室温まで冷却する。これに3-ジメチルアミノプロピルアミン(1mL)を加える。混合物を5分間攪拌し、濃縮する。残留物を0. 5N塩酸と酢酸エチルの混合物に溶解する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲル(30g)クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、4-[3-[3-(ヘキサメチレンイミノカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸(0. 24g)を油状物として得る。

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 1. 6 - 1. 9 (8H, m), 2. 1 - 2. 4 (4H, m), 3. 55 (4H, t, J = 7 Hz), 4. 32 (2H, t, J = 7 Hz), 7. 3 - 7. 5 (5H, m), 7. 65 - 7. 75 (2H, m), 7. 78 (1H, s), 8. 35 - 8. 45 (1H, m)

【0155】実施例33

実施例9と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-(フェノキサジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 22 (3H, t, J = 8 Hz), 2. 00 - 2. 15 (2H, m), 2. 28 (2H, t, J = 8 Hz), 4. 00 - 4. 20 (4H, m), 4. 90 (2H, s), 6. 37 (2H, dd, J = 1, 8 Hz), 6. 66 - 6. 80 (6H, m), 7. 28 - 7. 45 (6H, m), 7. 53 (2H, dd, J = 1, 8 Hz), 7. 7 - 7. 8 (2H, m), 8. 4 - 8. 5 (1H, m)

(2) 4-[3-[3-(フェノチアジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1. 25 (3H, t, J =

91

8 Hz), 1. 98-2. 16 (2H, m), 2. 27 (2H, t, J=8 Hz), 4. 10-4. 20 (4H, m), 5. 20 (2H, s), 6. 68 (2H, d, J=8 Hz), 6. 8-7. 8 (14H, m), 8. 4-8. 5 (1H, m)

【0156】実施例34

実施例22と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-(フェノキサジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1. 85-2. 00 (2H, m), 2. 20 (2H, t, J=8 Hz), 4. 20 (2H, t, J=8 Hz), 5. 00 (2H, s), 6. 55 (2H, dd, J=1, 8 Hz), 6. 64-6. 85 (7H, m), 7. 20-7. 35 (2H, m), 7. 50-7. 75 (3H, m), 8. 25 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 8. 34 (1H, s)

(2) 4-[3-[3-(フェノチアジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1. 85-2. 05 (2H, m), 2. 22 (2H, t, J=8 Hz),

92

4. 20 (2H, t, J=8 Hz), 5. 25 (2H, s), 6. 8-7. 8 (15H, m), 8. 26 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 8. 35 (1H, s)

【0157】実施例35

4N 塩化水素 (1. 5m1) の酢酸エチル溶液を4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸 (3. 0 g) の酢酸エチル (15m1) 溶液に加える。

混合物を冷蔵庫中16時間静置して、4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸塩酸塩を黄色結晶 (3. 1 g) として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 80 (12H, d, J=7 Hz), 1. 7-1. 9 (2H, m), 1. 9-2. 1 (2H, m), 2. 1-2. 3 (2H, m), 2. 40 (4H, d, J=7 Hz), 4. 2-4. 4 (2H, m), 5. 67 (1H, s), 6. 9-7. 4 (6H, m), 7. 12 (4H, d, J=8 Hz), 7. 33 (4H, d, J=8 Hz), 7. 62 (1H, m), 7. 88 (1H, s), 8. 25 (1H, m)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 209/12		7329-4C		
403/10		8829-4C		
405/06		8829-4C		
//(C 07 D 403/10				
209:00				
223:00)				
(C 07 D 405/06				
209:00				
307:00)				

(72)発明者 田中 洋和
土浦市乙戸南1-4-8

(72)発明者 橘本 真志
東京都板橋区成増5-2-8